med. 232

Aus der Universitätskinderklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. K.-H. Schäfer

Weitere Untersuchungen über das Auftreten eines papierchromatographisch schnellwandernden Serumpeptids bei der Zöliakie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Peter Wolfgang Fretwurst
aus Hamburg

Hamburg 1962

Aus der Universitätskinderklinik Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. K.-H. Schäfer

Weitere Untersuchungen über das Auftreten eines papierchromatographisch schnellwandernden Serumpeptids bei der Zöliakie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Peter Wolfgang Fretwurst
aus Hamburg

Hamburg 1962

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 1. 11. 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. Dr. R. Janzen
Referent: Priv.-Doz. Dr. R. Grüttner
Korreferent: Prof. Dr. K.-H. Schäfer

Inhaltsverzeichnis

I. Kurzer Überblick zur Geschichte des Krankheitsbildes S. 1
II. Symptome der Zöliakie
a.) klinische
b.) physikalische und biochemische S. 4
III. Differentialdiagnose S. 5
IV. Neuere Untersuchungen und Vorstellungen über die Pathogenese S. 6
a.) Untersuchungen des Gliadin und seiner Komponenten S. 7
b.) Enzymmangeltheorie S. 8
c.) Die Theorie des allergischen Reaktionsablaufes S. 9
d.) Ergebnisse genetischer Untersuchungen S. 11
e.) Die Steatorrhoe S. 11
f.) Gliadintoleranztest und Serumpeptiduntersuchungen S. 13
V. Eigene Untersuchungen S. 15
a.) Beschreibung der Methodik S. 16
b.) Ergebnisse S. 18
c.) Betrachtung der Ergebnisse anhand der untersuchten Fälle S. 23
1. Zöliakiefälle S. 23
2. Fälle von Zöliakieverdacht S. 31
3. Besondere Fälle S. 34
VI. Diskussion S. 36
Zusammenfassung S. 38
Literaturverzeichnis S. 39

I. Kurzer Überblick zur Geschichte des Krankheitsbildes.

Jahrzehntelange Forschungsarbeit war zur Abgrenzung des Krankheitsbildes der Zöliakie notwendig, das heute symptomatisch und pathogenetisch scharf umrissen, ätiologisch noch nicht ganz geklärt, den Hintergrund für unsere Experimente bot.
Im Jahre 1888 beschrieb der Engländer GEE in seiner Arbeit "On the Celiac Affection" zum ersten Mal Symptome, die zusammengefaßt dem heute so bezeichneten Zöliakiesyndrom entsprechen würden (29).
1908 gab HERTER in seiner Arbeit "On Infantilism from Chronic Intestinal Infection" an, daß der Stuhl erkrankter Kinder ähnlich dem Säuglingsstuhl durch den auffallend hohen Gehalt an grampositiven Keimen gekennzeichnet, die Krankheit somit vielleicht auf den schädlichen Einfluß dieser im Darm persistierenden Flora zurückzuführen sei. Wegen des ausgesprochen hohen Fettgehalts der Stühle forderte HERTER die Verabfolgung einer fettarmen Kost (35).
1909 gab Heubner in seiner Schrift "Über schwere Verdauungsinsuffizienz beim Kinde jenseits des Säuglingsalters" Hinweise auf den Beginn der Krankheit in einem bestimmten Alter. Die aus seinen Beobachtungen hergeleiteten Schlüsse und Vermutungen nähern sich erstaunlich unseren heutigen Vorstellungen, wenn er schreibt: "Nichtsdestoweniger ist es aber nicht zu bezweifeln, daß es der Kohlenhydratanteil der zugeführten Nahrung ist, dessen mangelhafte Verarbeitung durch diese eigene Form der Entleerungen ihren Ausdruck findet. Und meist ist es in der Tat das in Form von Mehlen..... zugeführte Kohlenhydrat, das zur Produktion dieser ganz merkwürdigen Entleerungen Veranlassung gibt. Die Insuffizienz der Leistung betrifft wohl hauptsächlich den Dünndarm." (36)
Zu Ehren dieser drei genannten Autoren sprechen wir heute auch von der GEE-HERTER-HEUBNERschen Krankheit.
Ein erster bemerkenswerter therapeutischer Erfolg war HAAS gelungen, als er 1924 über die guten Behandlungsergebnisse mit einer Bananendiät berichten konnte (33).

LEHNDORFF und MAUTNER verwandten in Anlehnung an die englische Nomenklatur 1927 zum ersten Mal die Krankheitsbezeichnung "Zöliakie" (47).
FANCONI übernahm sie 1928 in seiner ausführlichen Monographie, in der er gleichzeitig die antiazidotisch wirkende, schon fast glutenfreie Früchte - Gemüse- Diät als Heilnahrung angab und das Zöliakiesyndrom weiter aufschlüsselte (18, 19, 20, 21).

Schema 1.

Einteilung der chronischen Dyspepsien mit dem Zöliakiesyndrom

a.) primäre Formen

1. von den ersten Monaten an bestehend
2. jenseits des Säuglingsalters einsetzend

(HERTERSCHER Infantilismus im engeren Sinne)

b.) sekundäre Formen

1. infolge lang fortgesetzter Schondiät
2. bei schwerer Rachitis
3. bei schwerer Anämie
4. bei Ascaridiasis
5. bei Abdominaltuberkulose.

FANCONI weist bei den primären Formen schon auf häufige Bronchitiden und schlechte Prognose hin, um 1934 mit UEHLINGER zu zeigen, daß in diesen Fällen oft mehrere Geschwister betroffen sind, bei denen cystische Pankreasfibrose und Bronchiektasen gefunden werden (23).

Eine klare Abtrennung der Pankreasfibrose von der Zöliakie gibt ANDERSEN 1938 zusammen mit dem Vorschlag einer neuen Einteilung an (2).

Schema 2.

1. Die idiopathische echte Zöliakie
2. Die Stärkeintoleranz, die vielleicht die unkomplizierte Grundform der Zöliakie darstellt, häufig bei Säuglingen vorkommt und meist anläßlich grippaler Infekte der Luftwege manifest wird.
3. Das Zöliakiesyndrom bei mechanischer Obstruktion des Digestions- und Resorptionsapparates.
4. Die Pankreasfibrose.

5. Die infantile Steatorrhoe junger Säuglinge (1 - 8 Monate alt), die auf fettarme Kost gut reagieren; sie ist vielleicht nur eine Frühform der echten Zöliakie.

Beobachtungen von therapeutischen Erfolgen mit kohlenhydratfreier Diät führten im folgenden zu vielen Versuchen und Vermutungen über ein schädliches Agens, das man ganz allgemein in den Kohlenhydraten, einschließlich der Stärke gefunden zu haben glaubte (70), bis es 1950 DICKE in seiner grundlegenden und richtungweisenden Arbeit gelang, den Weizenkleber Gluten für die Auslösung der Zöliakiesymptome verantwortlich zu machen (15).

Hieraus ergaben sich einerseits die Konsequenzen des modernen therapeutischen Diätschemas der kleberfreien Kost, andererseits zahlreicher Untersuchungen der Abbauprodukte des Gluten im Hinblick auf die Auslösung der typischen Zöliakiesymptomatik, die nachfolgend kurz geschildert sei.

II. Symptome der Zöliakie.

(22, 24, 27, 30, 31, 37, 72, 73, 79)

a.) Klinische:

Das Krankheitsbild entwickelt sich schleichend mit Prodromen im ersten Lebenshalbjahr (Erbrechen, dünne, häufige Stühle), während sich die Kardinalsymptome im zweiten Lebenshalbjahr zeigen:

1. Häufig entleerte, sehr voluminöse, durch unverdaute Kohlenhydrate schaumig-gärige, wegen des stärkeren Fettgehalts grauweiß glänzende Stühle.
2. Das große, durch die muskuläre Hypotonie pseudoascitisch und meteoristisch geblähte Abdomen, das in starkem Kontrast zu den dünnen abgemagerten Extremitäten steht.

Hinzu kommen Gewichtsabnahme, auf lange Sicht verbunden mit Wachstumsrückstand, neuropathische Symptome in Form von Reizbarkeit, Mißmut und Unlust.

Auf Grund zahlreicher Resorptionsstörungen, die teilweise in Zusammenhang mit denen des Fettes zu sehen sind, kann die Krankheit weiterhin kompliziert werden, wie zum Beispiel durch Osteoporose, rachitisähnliche Bilder, Eisenmangelanämie, seltener Anämien vom Typ der Perniciosa, Spasmophilie und Tetanie sowie Hypoprothrombinämische Blutungen infolge von Vitamin- K- Mangel.

b.) physikalische und biochemische:

Im Rahmen der Röntgenuntersuchung findet man schnelle Verteilung eines Bariumkontrastbreies vom Magen bis zum Colon bei Dilatation der Darmschlingen als typisches Kennzeichen. Biochemische Befunde sind die typisch flache Form der Blutzuckerkurve, die HOLT anhand von Versuchen mit radioaktiv markierten Zuckern als Folge einer verlangsamten, nicht jedoch, wie häufig angenommen wird, verminderten Resorption erklärt, weiter der im Vergleich zu Gesunden niedrige Vitamin- A- Gehalt des Blutes nach oraler Vitamingabe, der häufig mit der gestörten Fettresorption in Zusammenhang gebracht wird, nach WEIJERS und VAN DE KAMER hingegen von der Nahrungsbeschaffenheit und vom Vitamin-A-Gehalt der Leber abhängig sein soll.

Bemerkenswert sind ferner normale Werte der Fermente Pepsin,

Trypsin und Lipase, ein dagegen bisweilen erniedrigter Diastasewert, eine erniedrigte Chylomikronenzahl, ein erniedrigter Fettretentionskoeffizient

$$F_r = \frac{\text{aufgenommene Fettmenge - ausgeschiedene Fettmenge}}{\text{aufgenommene Fettmenge}} \cdot 100$$

(bei Kindern über 18 Monaten normalerweise nicht unter 95%) sowie der Anstieg des Wertes von peptidgebundenem Glutamin im Blutserum auf über 40% nach oraler Gliadinbelastung mit 350 mg/kg Körpergewicht (75, 76, 78, 79, 80).

III. Differentialdiagnose.

Die Zöliakie hat mit Krankheiten anderer Pathogenese und Atiologie einige Symptome gemein, als wichtigstes die Steatorrhoe. Vor Stellung der Diagnose müssen daher folgende Krankheitsbilder in Betracht gezogen werden:

1. Die cystische Pankreasfibrose, ausgeschlossen durch normale Enzymwerte im Duodenalsaft, das Fehlen von pulmonalen Veränderungen und normale Elektrolytwerte im Schweiß.
2. Die Lambliasis, deren Diagnose durch den Nachweis von Lamblien im Stuhl und Duodenalsaft gestellt wird.
3. Die Mesenteriallymphknotentuberkulose, diagnostiziert durch Tuberkulinreaktion und charakteristischen Röntgenbefund (Pelotteneffekt).
4. Ileitis terminalis, mit Leibschmerzen chronisch verlaufend, charakteristischer Röntgenbefund.
5. Gastrointestinaler Shunt (gelegentlich nach Operationen auftretend). Beispiel gastrocolische Fistel (röntgenologisch zu verifizieren).
6. Colitis ulcerosa mit blutig-schleimigen Durchfällen und typischem Röntgenbefund.
7. Störung der Gallensekretion (congenitale Gallengangsatresie).
8. Allergie gegen bestimmte Nahrungsbestandteile (Milcheiweißüberempfindlichkeit).
9. Chronische Lebererkrankungen wie Zirrhose, Syphilis usw.

GRUTTNER fügt einer Tabelle noch eine Krankheit hinzu, die durch den Mangel an Fermenten des Kohlenhydratabbaus wie Amylase,

Invertase, Laktase und Maltase charakterisiert wird, eine weitere nennt er mit der A-ß-Lipoproteinämie, einem seltenen Syndrom, das zum "inborn error of metabolism" gerechnet wird und sich durch Störungen im Zentralnervensystem, Fehlen der Serum-ß-Lipoproteine und der Karotinoide, erniedrigte Cholesterin-, Phosphorlipoid- und Vitamin-A-Werte im Blutserum auszeichnet. Die Erythrocyten dieser Patienten zeigen mit eigenartigen Auswüchsen ein Phänomen, das als Acanthocytosis bezeichnet wird (31, 24, 64, 79, 81).

IV. Neuere Untersuchungen und Vorstellungen über die Pathogenese.

DICKES Ergebnis, daß Zöliakiesymptome durch Gluten ausgelöst werden, konnte in nachprüfenden Untersuchungen von vielen Autoren bestätigt werden, und schnell wurde die günstige Reaktion zöliakiekranker Kinder auf glutenfreie Kost bekannt (3, 4, 27, 30, 31, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 58, 71, 72, 73, 79).
Die Forschungsrichtung der nächsten Jahre war vorgezeichnet in Untersuchungen von Bestandteilen des Gluten und weiteren Spaltprodukten in Hinblick auf schädliche Auswirkungen bei Zöliakiepatienten. Ein anderes Bestreben ging dahin, Spuren dieser Substanzen im Blut wiederzufinden.
Als Indikator der Unverträglichkeitserscheinungen diente, chemisch-quantitativ besonders von holländischen Forschern ausgewertet (Fettretentionskoeffizient) das oben erwähnte Kardinalsymptom der Steatorrhoe, deren Entstehungsursachen zu klären sich die FRAZERsche Arbeitsgruppe bemühte. Parallel liefen pathologisch-histologische Untersuchungen des Dünndarms, genetische Studien und Untersuchungen in Richtung eines möglicherweise allergischen Mechanismus der Pathogenese.

Die holländische Arbeitsgruppe konnte in einer Versuchsanordnung, bei der einem besonders empfindlich reagierenden Zöliakiepatienten wahlweise verschiedene Weizenbestandteile und Extrakte verabfolgt wurden, die besonders "toxische" Wirkung der alkohollöslichen Glutenkomponente Gliadin demonstrieren. Glutenin, die wasserlösliche Komponente, hatte eine leichte Reaktion zur Folge, während Weizenstärke, Rohfaser,

Fett und Weizenmehlasche ohne Effekt blieben.
Diese Ergebnisse konnten von anderer Seite bestätigt werden (40, 41, 42, 43, 44).

a. Untersuchungen des Gliadin und seiner Komponenten.

Gliadin gehört als Protein zu den sogenannten Prolaminen, ist in Alkohol 5o- bis 9o%iger Konzentration löslich und bildet zusammen mit dem wasserlöslichen, in Alkohol nicht löslichen Glutenin das die Backfähigkeit des Weizenmehls ausmachende Gluten. Zu den Prolaminen, so genannt wegen ihres hohen Prolingehalts, der auch für die Alkohollöslichkeit verantwortlich sein soll, gehört neben dem in Weizen und Roggen vorkommenden Gliadin das Hordein der Gerste, das Avenin des Hafers und das Zein des Mais. Auch Hordein und Avenin sollen eine schädliche Wirkung ausüben (von SHELDON in Bezug auf das Avenin bestritten), während Zein aus Mais unwirksam ist (4, 9, 42, 48, 55, 72).

Gliadin enthält auffalend viel Glutamin (46%) und Prolin (13,2%). Der Glutamingehalt des unwirksamen Zein beträgt im Vergleich nur 31,3%, der Prolingehalt 9%.
Besonders die holländische Arbeitsgruppe widmete sich der Frage nach den Beziehungen zwischen relativ hohem Glutamingehalt des Gliadin und seiner Schädlichkeit bei der Zöliakie. So konnten sie nachweisen, daß Glutamin allein gegeben in einer Menge, die in etwa 125 bis 250 g Weizenmehl enthalten ist, keine Zöliakiesymptome auslöst, wie auch das 2 Stunden mit 1n HCL gekochte Gliadin, dessen Glutamin durch diese Behandlung zu Glutaminsäure desamidiert wird, ohne Wirkung bleibt. Aus diesen Ergebnissen wurde der Schluß gezogen, d a ß d a s i n g e b u n d e n e r F o r m v o r l i e g e n d e G l u t a m i n d e n s c h ä d l i c h e n E f f e k t h a b e n m ü ß t e (41, 79).
KRAINICK hält dagegen, daß bei einer solchen Behandlung des Gliadin auch noch andere Bindungen verändert werden müßten und damit die Zöliakiewirksamkeit aufhörte (46).
Versuche mit Glutaminsäure, die einen Monat lang in einer Menge verabfolgt wurde, die dem Gehalt in 9 g Gluten entspricht, fielen negativ aus in Bezug auf die Auslösung von Krankheitssymptomen (79).

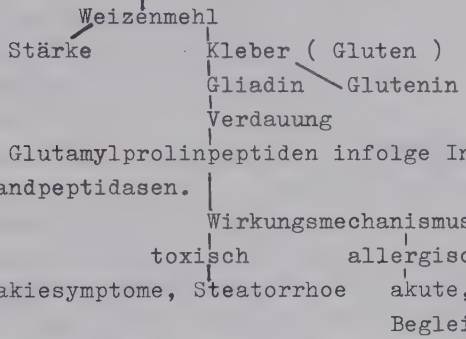
In Betrachtung des verhältnismäßig hohen Prolingehalts sind die sich aus enzymatischen Abbauprozessen des Gliadin ergebenden Befunde von KRAINICK und BISERTE sehr interessant (8, 46). KRAINICK und Mitarbeiter fanden nach peptisch-tryptischer Verdauung und Ultrafiltration bei papierchromatographischer Untersuchung völliges Fehlen von freiem Prolin und nur geringe Mengen Glutamin und Glutaminsäure sowie geringes Vorkommen von anderen Aminosäuren des Gliadin entsprechend der geringen Hydrolyse der paptisch-tryptischen Verdauung.
Chromatogramme von Papainverdauungsultrafiltraten ließen dagegen ausgeprägte Prolin-, Glutamin- und Glutaminsäureflecken erkennen. Peptisch-tryptische Verdauungsultrafiltrate waren unvermindert zöliakiewirksam, dagegen nicht die durch Papain entstandenen (46). Ähnliche Ergebnisse erzielten BISERTE und Mitarbeiter, die freies Prolin nicht im Anschluß an peptische und pankreatische Verdauung des Gliadin, aber an die durch Schweinedünndarmextrakt nachweisen konnten. Auf Grund dieser Befunde kamen sie zur Vermutung der " Toxizität " eines stark glutamin- und prolinhaltigen Peptids. ALVEY und Mitarbeiter gaben dieser Vorstellung einen gewissen Halt, als sie durch Pankreasextrakt verdautes Gluten, dessen Spaltprodukte papierchromatographisch nachgewiesen Peptone und Peptide enthielt, Zöliakiepatienten mit dem Erfolg wiederkehrender Steatorrhoe verabfolgten (8, 1).

b.) Enzymmangeltheorie.

Zusammengefaßt führten alle diese Ergebnisse zur Hypothese des Fehlens eines Darmwandzellenzyms bei Zöliakiepatienten , möglicherweise einer Prolidase, die speziell Verbindungen vom Typ des Glycin-1-Prolin spaltet, eine immer wieder ausgesprochene Vorstellung, die in die Theorie des Enzymmangels mündet. KRAINICK erörterte die Mitwirkung von Desamidasen an der Endverdauung (wie auch die holländische Arbeitsgruppe und ALVEY), führt aber gegen die Meinung, daß die Inaktivierung des Gliadin allein durch eine Desamidierung seines Glutamin erfolgt, Befunde an, wonach zöliakieunwirksame Papainverdauungshydrolysate noch über 40% der im nativen Gliadin enthaltenen Säureamidgruppen vorweisen (1, 8, 46, 56, 57).

KRAINICK faßte seine Vorstellungen in folgendem hypothetischem Schema zusammen:

3. Hypothetisches Schema
der Zöliakiepathogenese (42).



Jüngere Beobachtungen von SCHNEIDER und seinen Mitarbeitern geben der Vorstellung von der Rolle des Enzymmangels im Rahmen der Zöliakie eine festere Grundlage. In Versuchen an isoliertem Ratten- oder Meerschweinchendarm stellten sie ähnlich der Hemmung der Darmmotilität bei der Zöliakie eine Hemmung der Peristaltik durch peptische und tryptische Verdauungsprodukte von Gluten fest, wenn diese von außen auf den Darm aufgetragen wurden. Die Reaktion trat nicht auf, wenn die Fraktionen auf die Mukosa aufgetragen wurden. Eine Zerstörung der Wirkung wurde gleichfalls durch Zusatz von Mukosaextrakt erreicht, was in Nachprüfungen an Zöliakiepatienten bestätigt wurde.

Auf die Verhältnisse bei der Zöliakie übertragen hieße es, daß den Zöliakiepatienten ein spezifisches Mukosazellenzym fehlte, was den Übertritt eines nicht abgebauten Gliadinprodukts ins Blut bzw. in die Darmepithelien mit toxischer Wirkung zur Folge hätte (67, 68, 69).

c.) Die Theorie des allergischen Reaktionsablaufes.

Neben die Enzymmangeltheorie mit der Annahme eines die Zöliakiesymptome auslösenden, toxisch wirkenden Peptids tritt die Frage nach einem eventuell allergischen Reaktionsmechanismus auf Cerealien und ihre Abbauprodukte. Für diese These werden folgende Punkte angeführt:

1. Das Einsetzen der Symptome nach dem ersten Lebenshalbjahr

bei vorhergehender Zeit der Sensibilisierung durch Getreideprodukte (38). Nach Hottinger müßte sogar der Gliadingehalt der Kuhmilch in solche Erwähnungen mit einbezogen werden.

2. Relative Häufigkeit der Eosinophilie im Darmsekret (11).
3. Das gelegentliche schockartige Einsetzen der Symptome (10-20%) nach Verabfolgung von Mehlprodukten (45).
4. Die günstige Antwort schockartiger Erscheinungen auf ACTH und Cortisonderivate.
5. Antigen-Antikörperreaktionen (4).

Der letzte Punkt wurde in eingehenden Untersuchungen von BERGER behandelt (4, 5, 6, 7). Mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion, dann etwas einfacher des Haemagglutinationstestes als Indikatoren versuchte er, Antigen-Antikörperreaktionen nach Verabfolgung von Cerealien nachzuweisen. Wegen Löslichkeitsschwierigkeiten wurde statt Gliadinantigen alkohollösliches Haferantigen benutzt.

Absättigungsversuche der von Zöliakiekranken gebildeten Haferantikörper durch anschließend verabfolgtes Weizengliadin gelangen im Vergleich zu gesunden Kindern, von denen ein großer Teil schon normaler Weise Antikörper gegen Cerealien bildet, nur bei erstgenannten. Die Antikörper traten in diesem Fall erst nach Absetzen des wie ein desensibilisierendes Antigen wirkenden Gliadin wieder auf. Bei Gesunden konnte BERGER noch folgende Nahrungsmittelantikörper nachweisen: Kuhmilch-, Eiereiweiß-, Hafer-, Soja-, Weizen- und Gersteantikörper.

Hydrolyse des Gliadin mit 1n HCl ließ seine antikörperbildenden Eigenschaften schwinden entsprechend den Befunden holländischer Autoren, daß dieses Produkt keine schädliche Wirkung bei Zöliakiepatienten mehr entfaltet. Kurze Hydrolyse mit n/10 HCl führte dagegen zu einem Produkt, das im Komplementbindungsversuch noch sehr deutliche antigene Eigenschaften besitzt und nach Verabfolgung an Zöliakiepatienten deren typische Symptome auslöst.

Andere Autoren konnten wieder keine bestätigenden Momente für den allergischen Reaktionsablauf finden. ALVEY konnte keine Häufung allergischer Reaktionen oder Bluteosinophilie bei Zöliakiekranken feststellen (1). KRAINICK gelang es nicht, mit Hilfe des

PRAUSNITZ-KÜSTNERSCHEN Übertragungsversuches des Serums Zöliakiekranker nach intracutaner Gliadinapplikation eine allergische Reaktion auszulösen. FRAZER und Mitarbeiter führten als Gegenargument gegen die allergische Hypothese folgende Befunde an:
Ein gegen Weizengluten sensibilisierter isolierter Meerschweinchendarm gab nach Zufuhr von Gluten und seinem peptisch-tryptischen Verdauungsprodukt, das wasserlöslich 66% ultrafiltrierbares Material und 8% freie Aminosäureh enthielt, eine positive Antwort im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion.

Erhitzung im Autoclaven ließ die antigene Eigenschaft dieser Substanzen schwinden, d.h. der Darm reagierte nicht mehr auf sie, während eine parallele Prüfung der Produkte an Patienten mit Glutenunverträglichkeit ihre unverminderte Schädlichkeit zeigte. Dieser letzte Effekt konnte nicht mehr als Antigenwirkung gedeutet werden (26, 27, 28, 44).

d.) Ergebnisse genetischer Untersuchungen.

Die Ergebnisse genetischer Untersuchungen leisteten einen anderen wesentlichen Beitrag zur Klärung des Krankheitsbildes.
1951 zeigte THOMPSON anhand von 104 Fällen ein deutliches familiäres Vorkommen der Zöliakie (74). Auch BOYER, ANDERSEN und EBBS stellten eine familiäre Häufung von Zöliakiefällen fest (12) Aber erst die Arbeiten von CARTER, SHELDON und WALKER, die bei der Diagnosestellung den e i n d e u t i g e n u n d g ü n s t i g e n E i n f l u ß e i n e r g l i a d i n f r e i e n K o s t a u f d i e Z ö l i a k i e beachteten, brachten einen B e w e i s d e s f a m i l i ä r e n A u f t r e t e n s d i e s e r K r a n k h e i t. Eine Häufung von Diabetes, allergischen Erkrankungen und sonstigen Krankheiten des Gastrointestinaltraktes konnten sie jedoch nicht feststellen. Ein klarer Erbgang war nicht ersichtlich.
Sie fanden, daß das Erkrankungsrisiko, in Europa etwa bei 1:3ooo liegend, bei Eltern und Geschwistern auf 1:50, höher noch bei Hinzuzählung anderer Familienangehöriger anstieg.
Argumente für einen genetischen Faktor glauben auch RUBIN und Mitarbeiter gefunden zu haben. In Zöliakiefällen und Fällen einheimischer Sprue, unter anderen einem zöliakiekranken Zwillings-

paar sowie einer an einheimischer Sprue erkrankten Mutter mit ihrer zöliakieerkrankten Tochter, stellten sie an Darmschleimhaut, die mit einem Saugtubus entnommen wurde, mikroskopisch eine im Gegensatz zu anderen Darmteilen typische Reduktion der epithelialen Oberfläche des Duodenum und proximalen Jejunum fest. Biopsien gesunder Jugendlicher, von Patienten mit diarrhoischen Erkrankungen und perniziöser Anämie zeigten diesen Befund nicht. Nach Ansicht dieser Autoren sind die Schleimhautdefekte in vielen Fällen irreversibler Natur und pathognomonisch für die Zöliakie und die einheimische Sprue (59, 60, 61).

e.) Die Steatorrhoe.

Der Klärung und quantitativen Erfassung der Steatorrhoe, die als ein Zeichen der floriden oder noch nicht abgeklungenen Erkrankung als diagnostisches und Verlaufskriterium benutzt wird, widmeten sich besonders die holländische Arbeitsgruppe, FRAZER und KRAINICK Von holländischer Seite wurde der Begriff des Fettretentionskoeffienten geprägt.. Da die Stuhlausscheidung bei der gestörten Intestinalfunktion der Zöliakie großen Schwankungen ausgesetzt ist, brachten sie die Fettaufnahme zur Fettausscheidung in Beziehung und berechneten einen Koeffizienten, der in Prozent ausgedrückt wird (26, 39, 45, 75, 76).

FRAZER, KRAINICK und GRÜTTNER benutzten ein von KRAINICK modifiziertes Verfahren VAN DE KAMERS, WEIJERS und TEN BOKKEL HUININKS, wonach der Fettgehalt der Stuhlmenge aus 24 Stunden bestimmt wird. Sie vergleichen die tägliche Fettausscheidung einer Phase gliadinfreier Kost mit der einer Normalkost oder besser einer Gliadinbelastungsphase (350 mg/kg Körpergewicht) und berechnen den signifikanten Unterschied. Der Fettgehalt der Nahrung soll in dieser Zeit möglichst konstant gehalten werden (26, 27, 31, 45).

WEIJERS, VAN DE KAMER sowie auch FRAZER stellten die Frage nach dem Ursprung des Stuhlfetts. WEIJERS und VAN DE KAMER konnten zeigen, daß Zöliakiepatienten, die das für sie schädliche Weizenmehl statt unschädlichen Reismehls erhielten, vermehrt gesättigte Fettsäuren im Stuhl ausschieden, während die Ausscheidung ungesättigter Fettsäuren unverändert blieb (77). Daß es sich bei der Steatorrhoe nicht nur um eine Folge der gestörten Fettresorption handeln könnte, schlossen sie aus der Tat-

sache, daß bei Hinzufügung von Olivenöl, das praktisch nur ungesättigte Fettsäuren enthält, zu einer an Zöliakiepatienten verabfolgten Weizenmehldiät mehr gesättigte Fettsäuren ausgeschieden als aufgenommen wurden. Auch aus einem anderen Versuch, bei dem nach Weizenmehlverabfolgung trotz fettfreier Ernährung beträchtliche Mengen von Fett ausgeschieden wurden, schlossen die Autoren auf eine Störung im Intermediärstoffwechsel.
FRAZER glaubt dagegen, daß das meiste Fett aus nicht resorbiertem Diätfett besteht, ein Teil wieder durch Einwirkung der intestinalen Flora auf nicht resorbierte Kohlenhydrate entsteht(26). Fanconi hält es für möglich, daß große Mengen desquamierten und verfetteten Darmepithels zur Erhöhung des Stuhlfetts bei Zöliakiepatienten beitragen (22).

f.) Gliadintoleranztest und Serumpeptiduntersuchungen.

Die holländische Arbeitsgruppe, die auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse (s.o.) vermutete, daß nicht weiter abgebautes gebundenes Glutamin toxische Wirkungen bei Zöliakiepatienten entfalten könnte, entwickelte den Gliadintoleranztest zum Nachweis dieser Substanz im Blut von Zöliakiekranken.
Nach oraler Verabfolgung von 35o mg Gliadin pro Kilogramm Körpergewicht wurde stündlich bis zu 5 Stunden der Blutplasmagehalt an Glutamin nach der Methode von PRESCOTT und WAELSCH bestimmt, die sowohl freies als gebundenes Glutamin erfaßt. Im Gegensatz zu Gesunden kam es bei Patienten zu einem deutlichen Anstieg, der 4o % des Ausgangswertes übertreffend einer deutlichen Weizenunverträglichkeit parallellief (78, 79, 80). Erst bei Gaben von 700 mg Gliadin kommt es auch bei Gesunden zu einem Anstieg des Plasmaglutaminspiegels.
PAYNE und JENKINSON konnten die Resultate der Holländer im Prinzip bestätigen, fanden aber keine Beziehungen zwischen Glutaminanstieg und Verschlimmerung der Krankheitssymptome (51).
ALVEY, ANDERSON und FREEMAN belasteten mit 700 mg Gluten pro Kilogramm Körpergewicht entsprechend einer Dosis von 35o mg Gliadin und bestimmten 2 Stunden später den Plasmaglutamingehalt nach der Methode von SEGMILLER, SCHWARTZ und DAVIDSON (1).
Sie fanden einen geringeren Grad des Glutaminanstiegs als die Holländer.

J. PURANEN, A.L. PURANEN und HALLMANN bestimmten den Plasmaglutaminspiegel zweier zöliakiekranker und zweier gesunder Kinder mit Hilfe der Hochspannungselektrophorese. Sie fanden nur bei den Zöliakiepatienten einen Anstieg, der mehr als 50% des Ausgangswertes betrug (54).
Die Bestätigung, daß es zum Anstieg von gebundenem Glutamin kommt, erhielten die Holländer aus vergleichenden Bestimmungen des Plasmaglutamin nach verschiedenen Methoden.
Da die Methode nach ARCHIBALD, mit der sich nur freies Glutamin nachweisen läßt, zu einer flachen Kurve des Gliadintoleranztestes führte im Gegensatz zu der nach PRESCOTT und WAELSCH, konnten sie ihre These beweisen (52, 53, 8o).
FRAZER berichtete 1956 von dem abnorm hohen Wert glutaminhaltiger Peptide im Blut eines Zöliakiepatienten, der mit einer Peptidfraktion nach tryptischer Verdauung von Weizengluten gefüttert worden war (25).
ALVEY, ANDERSON und FREEMAN fanden nach Verabfolgung von 30 g Gluten an drei Zöliakiekinder in dem zwei Stunden später entnommenen und auf Peptide und Aminosäuren mit Hilfe zweidimensionaler Papierchromatographie untersuchten Blut keine Differenz im Vergleich zu drei gesunden Kindern (1).
Auf der Suche nach einem nur bei der Zöliakie auftretenden kennzeichnenden Serumpeptid fanden GRÜTTNER und MELLIN in Zusammenarbeit mit BRAMSTEDT bei mehreren entsprechend erkrankten Kindern unter Belastung mit glutenhaltiger Kost ein in beiden Wanderungsrichtungen schnellaufendes Peptid, als sie ihre Blutserumproben zweidimensional chromatographierten. Dieses Peptid ließ sich bei glutenfrei ernährten Zöliakiepatienten und stoffwechselgesunden Kindern nicht darstellen. Nach seiner Hydrolyse fanden sie ein Muster von 9 Aminosäuren, das sich in qualitativer Hinsicht nicht von dem anderer bei gesunden Vergleichspersonen gefundener Peptide unterschied (3o, 31, 32, 50).

V. Eigene Untersuchungen.

Auf den Befunden letztgenannter Autoren aufbauend stellten wir unsere eigenen Untersuchungen mit folgender Aufgabensetzung an:
Bei Anwendung zweidimensionaler Papierchromatographie

1. Serumuntersuchung zöliakiekranker Kinder in einer Phase glutenfreier Ernährung im Hinblick auf ein krankheitstypisches Peptid.
2. Serumuntersuchung unter Gliadinbelastung mit 350 mg/kg Körpergewicht bei Ausschluß sonst glutenhaltiger Kost.
3. Serumuntersuchung nach Gliadinbelastung in einer Ernährungsphase mit Gliadinfreier Kost.
4. Vergleich mit Untersuchungen an stoffwechselgesunden bzw. nicht an Zöliakie erkrankten Kindern.

In manchen Fällen trat an die Stelle einer Phase gliadinfreier Kost nach Gliadinbelastung eine Phase mit Normalkost, in der nach dem Peptid gesucht wurde, in einzelnen Fällen untersuchten wir auch nur ein einziges Blutserum eines Kindes, dessen schwere Zöliakiesymptome eine Belastung mit glutenhaltigen Nahrungsmitteln kontraindizierte.
In anderen Fällen konnten wieder nur Untersuchungen während einer Normalkostphase (glutenhaltige Nahrungsmittel) durchgeführt werden. Als Vergleichskontrollen dienten Blutseren Gesunder oder solcher Patienten, die keine Zeichen einer Verdauungsinsuffizienz im Rahmen eines anderen Krankheitsbildes aufwiesen.
Das für Belastungsversuche benötigte Gliadin wurde in unserem Labor von unseren Chemielaborantinnen hergestellt, die auch parallel zu unseren Untersuchungen den Fettgehalt der Zöliakiestühle aus 24 Stunden in einem von KRAINICK und FISCHER modifizierten Verfahren der Autoren VAN DE KAMER, TEN BOKKEL HUININK und WEIJERS bestimmten (45).
Zur Beherrschung der Methodik wurden in orientierenden Vorversuchen ein- und zweidimensionale Chromatogramme von reinen Aminosäuren angefertigt, wobei als Lösungsmittel Butanol-Eisessig-Wasser, Pyridin-Amylalkohol-Wasser und Phenol-Wasser dienten.
Zur Darstellung der Aminosäuren wurden die an der Luft getrockneten Chromatogramme mit einer Ninhydrinlösung besprüht.

a.) Beschreibung der Methodik.

1. Serumaufbereitung:

Von ca. 5 ccm ohne Zusatz abgenommenem Venenblut werden durchschnittlich 2 ccm, in manchen Fällen mehr, mindestens aber 1,5ccm abzentrifugierten Serums mit dem fünffachen Volumen absoluten Äthylalkohols (auch vergällt brauchbar) enteiweißt und im Vakuum (Wasserstrahlpumpe oder Olvakuumpumpe) bis zu Trockne, am besten bis auf etwas weniger als 1 ccm eingeengt, anschließend mit 70%igem Äthylalkohol auf 1 ccm aufgefüllt. Das mit einigen Tropfen Chloroform geschützte Konzentrat läßt sich wochen- bis monatelang im Kühlschrank aufbewahren. o,o4 ccm des Konzentrats dienten bei 2 ccm Serumausgangsmenge als Auftragungslösung. Bei mehr oder weniger Ausgangsserum wurde eine so große Menge aufgetragen, daß die gleiche Konzentration gewahrt wurde. Aufgetragen wurde mit Blutzuckerpipetten bei gleichzeitiger Trocknung über dem Föhn.

2. Art der Chromatographie:

Zur Chromatographie wurde Papier der Firma SCHLEICHER und SCHÜLL mit der Nummer 2043 b mgl. benutzt. Chromatographiegefäße und Rahmen (Firma HÜBSCHER) waren völlig aus Glas hergestellt. Bei zweidimensionaler Chromatographie dienten als Lösungsmittel in der ersten Phase Butanol-Eisessig-Wasser im Gemisch 4:1:1, in der zweiten Phase Pyridin-Amylalkohol-Wasser im Mischungsverhältnis 7,5:7:6.

Wir ließen die Chromatogramme anfangs über Nacht durchlaufen, später entnahmen wir sie, wenn das Lösungsmittel den oberen Rand des Papiers fast erreicht hatte. Von jedem Serum wurden bei einem Chromatographiegang zwei Chromatogramme angefertigt.

3. Fleckendarstellungsmethoden:

Anfänglich ließen wir gleichzeitig ein Aminosäurentestchromatogramm aus einem Aminosäurengemisch mitlaufen. Dieses und ein drittes Serumchromatogramm wurde mit Ninhydrin gefärbt. Beim Vergleich beider Chromatogramme konnten immer wiederkehrende Serumaminosäuren (u.a. Glycin, Serin, Alanin; Valin, Leucin) identifiziert werden, von denen einige auch bei der speziellen Peptidfärbung zur Darstellung kamen. Das gesuchte Peptid wurde

durch Chlorierung und anschließende Färbung mit Orthotolidin zur Darstellung gebracht.
Das ausreichend luftgetrocknete, am besten auch noch hitzegetrocknete Chromatogramm (bei nicht genügender Trocknung zu starke Blaufärbung des Hintergrundes beim Färbungsvorgang) wird mit einem Gemisch aus Aceton und 30%igem Alkohol im Verhältnis 1:1 besprüht, danach für 3 Minuten in ein Gefäß gehängt, in das aus Kaliumpermanganat durch rauchende Salzsäure entwickeltes Chlor geleitet wird, worauf es in einem zweiten Gefäß 10 Sekunden einer durch Erhitzen von 25%iger Ammoniaklösung entwickelten Ammoniakatmosphäre ausgesetzt wird.
Nach dieser Vorbehandlung erscheinen bei Besprühen mit einer Orthotolidinlösung in 2%iger Essigsäure und n/20 Kaliumjodid von Mischungsverhältnis 1:1 blaue Flecken auf weißem Grund, die gleich mit dem Bleistift markiert werden müssen, da sie schnell verblassen (62, 66).
Andere Darstellungsmöglichkeiten, die auch für Peptide angegeben werden, so die schon oben erwähnte Ninhydrinmethode und das von SANGER und TUPPY angegebene halbstündige Erhitzen des getrockneten Chromatogramms bei 100° C mit anschließender UV-Lichtbetrachtung blieb ohne Erfolg.

4. Peptidelution und Hydrolyse:

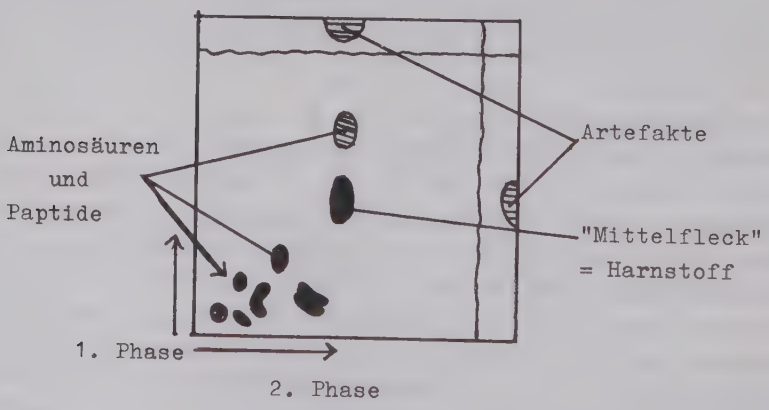
Auf 8 bis 10 Bogen Chromatographiepapier wurden gleichgroße Mengen eines Serums (je Bogen ca. o,1ml) aufgetragen und chromatographiert, eines der Chromatogramme gefärbt, der gesuchte Peptidfleck nach diesem als Vorlage dienenden Chromatogramm auf den ungefärbten Bogen markiert und die korrespondierenden Stellen in gleicher Größe pfeilartig ausgeschnitten. Die in den Papierstücken enthaltene Substanz wurde in einer feuchten Kammer (Chromatographiewanne) mit ca. 10ccm Aqua bidest. nach dem Vorschlag von VAN DE KAMER " absteigend chromatographisch " aus einer Petrischale in Reagenzgläser eluiert, das gesammelte Eluat im Vakuum bis zur Trockne eingeengt und mit 1ccm 6n HCl aufgefüllt und in einer verschmolzenen Glasampulle in 24 Stunden bei 110° C im Trockenschrank hydrolysiert. Das Hydrolysat wurde wieder bis zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit o,5ml 10%igem Isopro-

pylalkohol aufgenommen. Mit o,3ml wurde ein zweidimensionales Chromatogramm angefertigt, das mit Ninhydrin auf Aminosäuren angefärbt wurde. Parallel wurde eine gleiche Zahl gleichgroßer Papierstücke von leer bei der Chromatographie mitgelaufener Chromatographiepapiere eluiert, das Eluat nach demselben Schema behandelt.

b.) Ergebnisse

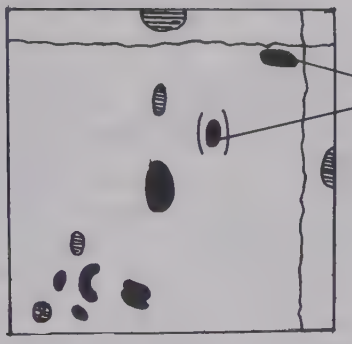
1. Die wiederholte Ninhydrinfärbung von Serumchromatrogrammen zeigte keinen Unterschied im Hinblick auf Art und Zahl der Aminosäuren bei zöliakiekranken und gesunden Kindern. Anschließende Chlorierung und Färbung mit Orthotolidin ließ auf allen Serumchromatrogrammen einen intensiv gefärbten Fleck ungefähr in der Mitte des Papiers neben der Aminosäure Valin erscheinen. Diese kombinierte Färbung wurde wieder verlassen.
2. Das nur chlorierte, mit Orthotolidin gefärbte Chromatogramm zeigte von Blutseren stoffwechselgesunder Kinder folgendes Bild:

Abb. 1



3. Mit zwei Ausnahmen zeigte sich n u r b e i Z ö l i a - k i e f ä l l e n ein in beiden chromatographischen Wanderungsrichtungen s c h n e l l a u f e n d e r F l e c k auf der rechten oberen Ecke des Chromatogramms. In einem einzigen Fall von Zöliakie fanden wir einen Flecken mit nicht so hohem RF-Wert etwas rechts oberhalb des "Mittelflecks".

Abb. 2



4. Nach einem Besuch in unserer Klinik teilten uns VAN DE KAMER und NYGTEREN mit, daß sie bei Wiederholung unserer Versuche nach Auftragung größerer Serummengen einen unserem schnellaufenden Peptid entsprechenden chromatographischen Fleck auch bei Gesunden feststellen konnten.
Wir konnten ihre Befunde mit der Feststellung bestätigen, daß bei einer Auftragungsmenge von o,1 ml und mehr a u c h a u s S e r e n n i c h t a n Z ö l i a k i e e r k r a n k t e r P e r s o n e n e i n P e p t i d m i t g l e i c h e m RF - W e r t d a r g e s t e l l t w e r d e n k a n n .

5. Den von VAN DE KAMER und NYGTEREN bei ihrem Besuch gegebenen Hinweis, daß nach der "Elution" leeren Chromatographiepapiere mit verdünnter Salzsäure, Chromatographie des Hydrolysats und Färbung mit Ninhydrin schwache Flecken von Aminosäuren dargestellt werden konnten, versuchten wir zu bestätigen. Wir erhielten gleiche Ergebnisse sogar nach Elution mit Aqua bidest.

6. In Berücksichtigung dieser Tatsachen konnten wir eine Aussage über die Aufschlüsselung des schnellaufenden Peptids nur in Zusammenhang mit einem solchen "Leerwert" machen.
Unter Beachtung der Zahl der hier gefundenen Aminosäuren und der quantitativen Unterschiede auf verglichenen Chromatogrammen des Leerwerts und des Peptidhydrolysats kamen wir zur Vermutung der Zusammensetzung aus den Aminosäuren Glutaminsäure, Glykokoll, Leucin, Isoleucin und Valin.

Tab. 1

Aminosäurenbefund des "Leerwerts"	"Leerwert"- und Peptidaminosäuren	Nach Abzug: Peptidaminosäuren
Alanin	Alanin	Glutaminsäure
Arginin	Arginin	Glykokoll
Asparaginsäure	Asparaginsäure	Leucin
(Glutaminsäure)	Glutaminsäure	Isoleucin
(Glykokoll)	Glykokoll	Valin
Lysin	Leucin	
(Serin)	Isoleucin	
(Threonin)	Lysin	
(Valin)	(Serin)	
	(Threonin)	
	Valin	

7. Eine Analyse des nach Peptidfärbung auf jedem Chromatogramm gefundenen, besonders intensiv gefärbten Mittelflecks ergab eindeutig Harnstoff.
Zweidimensionale Chromatographie von Harnstoff allein gab nach Färbung eine dem "Mittelfleck" entsprechende Lage auf dem Chromatogramm. Eine zusätzliche Auftragung von reinem Harnstoff bei der zweidimensionalen Serumchromatographie führte nach Chlorierung und Orthotolidinfärbung zu einer deutlichen Steigerung der Farbintensität des Mittelflecks. Zusatz von Urease (fermentative Einwirkung ca. 1/2 Stunde bei 37° C) zu einer Serumprobe, die ein- und zweidimensional chromatographiert wurde, löschte den "Mittelfleck" bis auf einen schwachen Rest aus, der nach MELLINs Untersuchungen (50)

wohl als Peptid anzusehen ist.
Auch VAN DE KAMER und NYGTEREN identifizierten den Mittelfleck als Harnstoff.

8. Da die Autoren weiter die Frage aufwarfen, ob es sich bei unserem schnellaufenden Flecken nicht doch um eine andere Substanz handeln könnte, möglicherweise ein Phosphatid wegen des für diese Stoffe typischen hohen Rf-Wertes, färbten wir Serumchromatogramme mit dem Molybdenreagens nach ZINZADZE, das als Sprühreagens zur Darstellung von Lecithin angegeben wird (49).
Nach Trocknen der Chromatogramme erschien ein hellblauer Fleck, der an gleicher Stelle wie unser schnellaufendes Peptid lag. Die gleiche Lage konnte auch daran gezeigt werden, daß nach Abblassung des mit Orthotolidin gefärbten Peptids Besprühen des Chromatogramms mit Zinzadzereagens an gleicher Stelle einen blauen Fleck zum Vorschein kommen ließ.
9. Wir glauben, das schnellaufende Peptid auch in eindimensionaler, aufsteigender Chromatographie mit dem Lösungsmittelgemisch Pyridin-Amylalkohol-Wasser dargestellt zu haben. Bei Anwendung dieser Phase ist eine Überlappung des schnelllaufenden Flecks mit anderen weitgehend ausgeschlossen, nicht dagegen in der Phase Butanol-Eisessig-Wasser. Auch bei Anwendung dieser Methode erhielten wir nach Färbung mit dem Zinzadzereagens einen in der Lage mit unserem Peptid identischen Fleck.
10. Fettsäurefärbung mit Rhodamin B (o,oo5% in Aqua dest.) gab auf eindimensionalen Chromatogrammen eine weiße Aufhellung auf rotem Grund an gleicher Stelle (14,34). Eine Lipidfärbung führten wir mit Sudanschwarz aus. Das Chromatogramm wird 60 Minuten in die Farblösung gelegt (1oo mg Farbstoff und 1oo ml 5o%iges Äthanol werden gemischt und gekocht, anschließend gekühlt und gefiltert), dreimal 15 Minuten mit 5o%igem Äthanol gewaschen und luftgetrocknet. An gleicher Stelle wie das schnellaufende Peptid erschien ein dunkelblauer Fleck auf hellem Grund (11).
11. Im Gegensatz zur zweidimensionalen Chromatographie erschien bei eindimensionaler Chromatographie der Seren nicht zölia-

kranker Kinder ein schwach angedeuteter, aber klar erkennbarer, sonst nur in Zöliakiefällen auftretender Peptidfleck schon bei einer Auftragungsmenge von o,o4 ml. Unter Berücksichtigung der weiter oben genannten Befunde mit Auftragungsmengen von o,1 ml muß dieses Phänomen mit einer sich bei zweidimensionaler Chromatographie ergebenden Verdünnung erklärt werden. Konnten wir in Zöliakiefällen auf zweidimensionalen Chromatogrammen das schnellaufende Peptid zur Darstellung bringen, so kam es auf der anderen Seite auch auf dem eindimensionalen Chromatogramm zu einer Verstärkung der Intensität des entsprechenden Fleckes im Vergleich zu Kontrollfällen.

Die eindimensionale Methode hat den Vorteil der Zeitersparnis und einer guten Vergleichsmöglichkeit, da mehrere Proben nebeneinander aufgetragen werden können und eine gleiche Behandlung in bezug auf Chromatographie und Färbung gewährleistet ist. Unsere Erfahrungen waren aber nicht groß genug, um ganz auf diese Methode übergehen zu können. Wir zogen sie dagegen zur Bestätigung unserer durch zweidimensionale Chromatographie gewonnenen Ergebnisse hinzu.

c.) Betrachtung der Ergebnisse anhand der untersuchten Fälle.

Wir untersuchten Blutserumproben von 12 Kindern mit Zöliakie, 5 Kindern mit Zöliakieverdacht, 6 Fällen akuter Enteritis, davon eines Falles allergischer Enteritis, 22 Vergleichsfällen ohne enterale Krankheitszeichen bzw. Merkmale der Verdauungsinsuffizienz.

Dazu kamen als Besonderheit ein Fall von blutendem MECKELschen Divertikel bei gleichzeitig bestehendem Coecum mobile mit chronischer Appendizitis.

Eine Tabelle zeigt eine Übersicht der Befunde des schnellaufenden Peptids.

Tab. 2

Art der untersuchten Fälle	Zahl der Fälle	Positiver Befund	Negativer Befund
Zöliakie	12	9	3
Verdacht auf Zöliakie	5	4	1
Akute Enteritis	6	1	5
Blutung aus MECKEL-Divertikel	1	1	
Vergleichsfälle	22	0	22

1. Zöliakiefälle.

Fall 1: Thomas L., geb. 9. 12. 56, aufgenommen vom 20.4.59 bis 2. 5. 59.

Nach gutem Gedeihen in den ersten beiden Lebensmonaten kam es im dritten Monat zu Ernährungsschwierigkeiten mit Nahrungsverweigerung, die schließlich zu Gewichts- und Entwicklungsrückstand führten. Die Eltern bemerkten die Auftreibung des Bauches und die Entleerung großer, stark stinkender Stuhlmengen. Wegen einer Otitis media wurde das Kind darauf im März 1957 in einem Kinderkrankenhaus behandelt, wo es unter diätetischen Maßnahmen zur Besserung der Verdauungsstörung kam.

Im November und Dezember 1957 kam es zur erneuten Krankenhausbehandlung wegen einer Furunkulose des Kopfes. Anfang Oktober 1958 kam es wieder zu einem Gewichtssturz nach Entleerung massenhafter, dünner, stinkender Stühle. Anfang November 1958 wurde das Kind unter der Diagnose Zöliakie erstmals in unsere Klinik eingewiesen.

Die Aufnahmeuntersuchung zeigte eine hochgradig abgemagerten Patienten mit stark aufgetriebenem Leib. Der Hautturgor war herabgesetzt, die Leber bis zu 3 Querfingern unter dem Rippenbogen tastbar. Es bestand ein Längenrückstand von 12 cm, hierauf bezogen ein Gewichtsrückstand von 3 Kilogramm. In einer Bakterienkultur der schleimigen Stühle fanden sich Salmonellen (typhi murium). Unter Paraxingaben und bei vorsichtiger Ernährung, begonnen mit Tee, Ringerlösung und geschlagener Banane kam es unter schrittweise vorgenommener Steigerung und Hinweglassung glutenhaltiger Nahrungsmittel zu schneller und relativ stetiger Gewichtszunahme und Rückgang der anfänglichen Apathie. Eine zur gleichen Zeit bestehende Hautinfektion durch Candida albicans wurde mit Neomycinspiritus und Moronal zur Abheilung gebracht. Wiederholte Blutbildkontrollen und Urinuntersuchungen hatten ein normales Ergebnis, Tuberkulintestung bis 1/100 war negativ, die BSG immer im Bereich der Norm. Im Duodenalsaft waren Trypsin- und Lipaseaktivität normal, der Diastasewert betrug 64o WE. MELLIN konnte schon damals unter glutenhaltiger Kost (Weizenbrot) ein papierchromatographisch schnellaufendes Serumpeptid zur Darstellung bringen.

Zu einer Nachuntersuchung wurde der Junge am 20. 4. 59 noch einmal bei uns aufgenommen. Für sein Alter war er noch 10,3 cm zu klein, das Gewicht war im Vergleich zur tatsächlichen Körpergröße normal. 3 bis 4 mal am Tag kam es zur Entleerung großer, breiiger bis fester Stuhlmengen. Wir führten eine Gliadinbelastung mit einer täglichen Gabe von ca. 3 g Gliadin durch und untersuchten auf Serumpeptide.

Befunde:

Kostphase	Dauer in Tagen	Positiv (Zeitpunkt)	Negativ (Zeitpunkt)
1. gliadinfrei	3		
2. Gliadinbelastung	6		
3. gliadinfrei	7	schwach am 1., positiv am 4.Tag	

Parallel fand sich eine erhöhte Stuhlfettausscheidung unter und nach Gliadinbelastung (Bestimmungen durch unsere Chemielaborantinnen).

Fall 2: Matthias G., geb. am 11. 5. 57, aufgenommen am 28.4.59.

Das Kind erkrankte im Alter von nicht ganz 2 Jahren plötzlich mit Fieber, Erbrechen und Durchfällen. Die Durchfälle hielten auch nach Rückgang der Temperaturen an.

Bei der Klinikaufnahme war das Kind untergewichtig (1,8 kg) und für sein Alter 4 cm zu klein. Das etwas vorgewölbte Abdomen stand in Kontrast zu den dünnen Beinen und den atrophen Glutäen. An Wangen und Kniekehlen fanden sich neurodermitische Ekzemstellen. Unter glutenfreier Kost kam es zu schneller Besserung der Stühle und der Allgemeinerscheinungen.

Zur Serumpeptid- und Stuhlfettbestimmung wurde eine kurzfristige Gliadinbelastung durchgeführt.

Befunde:

Kostphase	Dauer in Tagen	Positiv (Zeitpunkt)	Negativ (Zeitpunkt)
1. gliadinfrei	4		
2. Gliadinbelastung	3		am 3.Tag
3. gliadinfrei	6		

Unter Gliadinbelastung fand sich ein Anstieg der Stuhlfettausscheidung.

Fall 3: Jutta K., geb. 10. 1. 58, aufgenommen vom 30.12.58 bis 24.10.59.

Bis kurz vor der Aufnahme soll das Kind nie ernstlich krank gewesen sein. 3 Tage vor der Einweisung traten typische Keuchhustenanfälle auf.

Bei der Aufnahme waren Allgemein- und Ernährungszustand gut, Körpergewicht und Körpergröße entsprachen dem Altersdurchschnitt. Über den Lungen fanden sich vereinzelt bronchitische Geräusche. Unter Behandlung mit Paraxin nahmen die Hustenanfälle an Schwere ab und wurden seltener. Bereits während des Keuchhustens traten gelegentlich weiche und etwas massige Stühle auf. Im März 1959 kam es zu einer mehrere Wochen anhaltenden heftigen Durchfallerkrankung, die wiederholte Infusionen notwendig machte. Im Stuhl konnten keine pathogenen Keime nachgewiesen werden. Das Kind aß schlecht, war mißlaunig und gedieh nicht recht. Da es unter gliadinfreier Kost zu einer Normalisierung der Stühle, Steigerung des Appetits mit Besserung des Allgemeinbefindens

und zur Gewichtszunahme kam, wurde an eine Zöliakie gedacht. Während des Klinikaufenthaltes wurden unter Belastung mit Gluten (4oo mg / kg Körpergewicht) und Gliadin (35o mg / kg Körpergewicht) mehrmals Serumpeptid- und Stuhlfettuntersuchungen durchgeführt.

Befunde:

1. Untersuchung vom 5. 5. - 17. 5. 59.

Kostphase	Dauer in Tagen	Positiv	Negativ
1. glutenfrei	5		am 4.Tag
2. Glutenbelastung	3		
3. glutenfrei	5	am 2.Tag	

Ein Anstieg der Stuhlfettausscheidung konnte nicht festgestellt werden.

2. Untersuchung vom 8. 7. - 21. 7. 59.

Kostphase	Dauer in Tagen	Positiv	Negativ
1. gliadinfrei	5	am 4.Tag	
2. Gliadinbelastung	4		am 3.Tag
3. gliadinfrei	5	am 1.und 5.Tag	

Hohe Stuhlfettausscheidung unter gliadinfreier Kost vor Belastung und unter Gliadinbelastung, kurzer Anstieg am 2. und 3. Tag nach Belastung bei wieder gliadinfreier Kost.

3. Untersuchung vom 21. 9. - 23. 10. 59.

Kostphase	Dauer in Tagen	Positiv	Negativ
1. Gliadinbelastung	9		am 4.Tag
2. gliadinfrei	4	am 2.Tag	
3. Gliadinbelastung	8	schwach am 4.Tag	am 6.Tag
4. Normalkost	12		am 5.Tag

Durchschnittlich hohe Stuhlfettausscheidung in allen Phasen.

Fall 4: Ronald N., geb. 17. 8. 52, aufgenommen am 22. 9. 59.

Im zweiten Lebenshalbjahr soll das Kind auffällig viele Stühle gehabt haben. Nach der Säuglingszeit sollen Durchfallsperioden mit massigen, stinkenden Stühlen aufgetreten sein. Der Bauch sei aufgetrieben gewesen. Das Kind soll sich gegen Brotkost gesträubt haben und sehr stimmungslabil gewesen sein. Im Mai 1957 wurde der Junge erstmalig in unserer Klinik aufgenommen. Das damals 4 3/4 Jahre alte Kind war 8 cm zu klein.

Der interne und neurologische Befund war unauffällig. Die Tuberkulinproben waren bis 1/1oo AT negativ. Der Röntgenbefund der Lungen und des Magendarmtraktes waren einwandfrei. Die Knochenentwicklung entsprach der eines nicht ganz 2 1/2 Jahre alten Kindes. Fermentaktivitäten des Magen- und Duodenalsaftes waren normal, letzter enthielt reichlich Lamblien.
Unter Weißbrotkost kam es zu massiven Durchfallserscheinungen, das Aussehen der Stühle war typisch für die Zöliakie. Die Lambliasis wurde mit Acranil behandelt, die Stühle besserten sich unter glutenfreier Kost, die in den folgenden 2 Jahren durchgeführt wurde. Der Junge entwickelte sich gut, er hatte nur noch einmal täglich Stuhlgang, der in Menge und Aussehen unauffällig war.
Im Alter von 7 Jahren wurde der Junge noch einmal einbestellt. Er war für sein Alter 8 cm zu klein. Sonst fand sich kein krankhafter Befund. Der Patient wurde einer kurzfristigen Gliadinbelastung ausgesetzt.
Befunde:

Kostphase	Dauer in Tagen	Positiv	Negativ
1. gliadinfrei	13	am 5. Tag	
2. Gliadinbelastung	8	am 7. Tag	
3. gliadinfrei	14	am 1.,schwach	
		am 8.Tag	
4. Gliadinbelastung	8	am 5.und 7.Tag	

Der Stuhlfettgehalt lag durchschnittlich etwas hoch, stieg aber unter Gliadinbelastung nicht weiter an.

Fall 5: Ingrid R., geb. 6. 8. 50, aufgenommen vom 24. 9. bis 16. 12. 59.
Nach normaler Entwicklung soll im 4. Lebensjahr der Appetit immer schlechter geworden sein. Der Stuhl soll zur gleichen Zeit wechselnd, sehr oft massig, stinkend, schaumig und grauweißlich gewesen sein. Auffällig sei der aufgetriebene Leib gewesen. In den letzten Monaten vor der Aufnahme habe das Kind 6 Pfund an Gewicht abgenommen. Bei der Aufnahme war das 9-jährige Mädchen 10,5 cm zu klein und 6,2 kg untergewichtig. Die BSG war mit 15/25 gering erhöht, nach dem Blutbild bestand eine hypochrome

Anämie. Der Eisenspiegel war mit 21 j stark erniedrigt. Die Leberferment-, Thymol- und Bilirubinwerte waren normal, im Duodenalsaft fand sich keine Minderung der Fermentaktivitäten. Gesamteiweiß und Eiweißfraktionen im Serum waren normal.
Ein Kolonkontrasteinlauf zeigte nirgends eine Stenose oder einen dilatierten Darmabschnitt. Bei einer Magendarmpassage war die Schleimhaut im Duodenum vergröbert, gelockert und unregelmäßig. Das Kind wurde vorübergehend mit Gliadin belastet. Unter gliadinfreier Kost kam es zu einer schnellen Besserung.
Befunde:

Kostphase	Dauer in Tagen	Positiv	Negativ
1. Normalkost	14	am 6.Tag, schwach am 8.Tag	
2. gliadinfrei (Banane)	8		am 4. Tag
3. gliadinfrei	26		am 5.und 21.Tag
4. Gliadinbelastung	5	schwach am 5. Tag	
5. gliadinfrei	6		

Hohe Stuhlfettausscheidung von 20 - 30 g/ die, zurückgehend auf 5 - 10 g unter gliadinfreier Kost. Wiederanstieg der Fettausscheidung unter Gliadinbelastung.

Fall 6, 7 und 8: In diesen Fällen handelt es sich um Blutproben von Zöliakiepatienten, die uns von Herrn Professor Krainick aus der Freiburger Universitätskinderklinik zur Untersuchung auf Serumpeptide zugesandt wurden. Von jedem Fall erhielten wir zwei Blutproben, morgens nüchtern und 2 Stunden nach Gliadinbelastung entnommen.
Befunde: Fall 6, Gudrun F., nüchtern negativ, 2 Stunden nach Gliadinbelastung positiv.
Fall 7: Gert T., Nüchtern positiv, 2 Stunden nach Belastung positiv.
Fall 8: Irene S., Nüchtern positiv, 2 Stunden nach Belastung positiv.
Fall 9: Wolfgang H., geb. 2. 3. 58, aufgenommen vom 7. 10. 59 - 27. 2. 60.
Seit dem siebten Lebensmonat habe der Junge nur noch wenig an Gewicht zugenommen. Er soll häufig erbrochen und Perioden mit Entleerung massiger stinkender Stühle gehabt haben (bis zu 12mal

am Tag). Milch und Milchspeisen wurden schlecht vertragen. Während eines fünfwöchigen Krankenhausaufenthaltes im Februar 1959 wegen einer Keuchhustenpneumonie nahm das Kind nicht an Gewicht zu. Vier Wochen vor der Aufnahme in unserer Klinik sollen kurzfristige Durchfälle ohne Schleimbeimengung aufgetreten sein. Das früher ausgesprochen lebhafte Kind sei in den letzten Monaten apathisch geworden.
Bei der Aufnahmeuntersuchung wurde festgestellt, daß der Junge 9,5 cm zu klein und 2,5 kg untergewichtig war. Das subcutane Fettgewebe war stark reduziert, der Bauch vorgewölbt, die Bauchdecken schlaff. Die Extremitätenmuskulatur war nur schwach ausgeprägt. Das Blutbild sprach für eine leichte hypochrome Anämie. Trotz sofort angesetzter gliadinfreier Diät hatte das Kind anfangs täglich bis zu 12 massige, übelriechende, dünne bzw.weiche, teils braune teils graue Stühle. Der Zustand wurde so schlecht, daß eine parenterale Ernährung nach Venaesectio notwendig wurde. Nach leichter Besserung wurde versucht, die Ernährung allmählich über geschlagene Banane, Magermilchquark und Brühreis aufzubauen. Kurz nach der Verabfolgung von Magermilchquark kam es zu einem schweren Rezidiv. Der nunmehr bestehende Verdacht auf eine Kuhmilcheiweißallergie konnte mit Hilfe des BOYDEN-Tests und durch die Beobachtung späterhin guter Verträglichkeit von Vollmilch und Vollmilchbrei unwahrscheinlich gemacht werden.
Der Junge gedieh sehr gut bei gliadinfreier Ernährung und nahm ständig an Gewicht zu. Wegen der schweren Erscheinungen, die das Kind geboten hatte, wurde keine Gliadinbelastung vorgenommen. Eine Blutserumprobe zeigte s c h o n u n t e r g l i a d i n f r e i e r K o s t e i n e n p o s i t i v e n P e p t i d b e f u n d .

Fall 1o: Karin B., geb. 29. 1. 58, aufgenommen am 9.11.59
8 - 12 Wochen vor der Aufnahme soll das Kind täglich 4 massige, stinkende graue Stühle mit unverdauten Nahrungsresten gehabt haben. Das Körpergewicht sei stehengeblieben, der Bauch manchmal sehr dick gewesen. Der Appetit war nicht beeinträchtigt, dagegen bestanden Müdigkeit und Schlappheit.
Zuhause wurde das Kind eine Woche lang ohne Erfolg brot- und

mehlfrei ernährt. Im Stuhl sei einmal hellrotes Blut, einmal Schleim gewesen. Bei der Aufnahmeuntersuchung zeigte sich, daß das Kind 6 cm zu klein war. Der aufgetriebene Bauch stand in auffälligem Kontrast zu den dünnen Extremitäten. Das 1 3/4 Jahre alte Kind machte einen geistig retardierten Eindruck.
Befunde: Positiver Peptidbefund unter Normalkost, negativer unter gliadinfreier Kost. Die Stuhlfettausscheidung, schon unter Normalkost erhöht, stieg unter Gliadinbelastung nach gliadinfreier Kost weiter an. Unter Gliadinbelastung wurde in diesem Fall keine Peptidbestimmung durchgeführt.

Fall 11: Patient Bu. In der uns vom Kinderkrankenhaus Hamburg-Duvenstedt zugesandten Blutprobe eines glutenfrei ernährten, sicher zöliakiekranken Kindes konnte kein schnellaufendes Peptid festgestellt werden.

Fall 12: Thomas M., geb. 9. 12. 57, aufgenommen vom 17. 10. - 15. 12. 60.
Im Alter von 9 Monaten erkrankte das Kind mit durchfälligen Stühlen. Einen Monat später wurde auf Grund hochgradiger Dystrophie, pseudoascitisch vorgewölbten Abdomens, massiger, fettglänzender Stühle und der Rückbildung aller Symptome unter gliadinfreier Kost in einem Kinderkrankenhaus die Diagnose Zöliakie gestellt. Als die Eltern wieder mit der Verabfolgung normaler Kost begannen, traten erneut Durchfälle auf.
Bei der Aufnahme in unserer Klinik zeigte sich, daß das Kind für sein Alter 3 cm zu klein war. Das Körpergewicht lag 650 g unter dem auf die tatsächliche Größe bezogenen Sollgewicht. Das Abdomen war infolge schlaffer Bauchdecken besonders im Stehen stark vorgewölbt.
Neben hypochromer Anämie mit stark erniedrigtem Eisenspiegel von 24 j % fand sich eine etwas erniedrigte Trypsinaktivität im D II-Saft. Die Lipaseaktivität war normal.
Befunde: Negativ sowohl unter Normalkost als auch gliadinfreier Kost. Hoher Stuhlfettgehalt unter gliadinfreier Kost, weiterer Anstieg unter Normalkost. Eine Gliadinbelastung wurde nicht durchgeführt.

2. Fälle von Zöliakieverdacht.

Fall 13: Andreas D., geb. 2. 6. 50, aufgenommen vom 29.8. - 4. 10.60.

Seit der Zeit des Abstillens soll das Kind laufend dünne Stühle gehabt haben. Eine von unserer Poliklinik damals verordnete Diät (brotfrei) führte zu keiner Besserung.

Ein halbes Jahr vor der Aufnahme kam es zunehmend zur Verschlechterung mit 2 - 3 wässrigen, grau-schaumigen Stuhlentleerungen ohne Blut- oder Eiterbeimengung und gelegentlich starkem Erbrechen, daneben heftigen Bauchschmerzen in der Nabelregion von ca. 20 Minuten Dauer, unabhängig von Mahlzeiten und Tageszeit. Fette Speisen wurden abgelehnt.

Bei der Aufnahme fand sich ein im Vergleich zum Altersdurchschnitt 4,4 cm zu kleiner Junge mit einem Untergewicht von 3,2kg. Die BSG war im Bereich der Norm, das Blutbild und das Urinsediment unauffällig, die Leberfunktionsproben normal, Tuberkulinproben bis 1:100 AT negativ. Eine Pankreasfibrose war durch normale Schweißtestergebnisse weitgehend ausgeschlossen. Bei der Untersuchung des Magensafts fanden sich leicht ansteigende hyperacide Werte, im Duodenalsaft waren die Fermentverhältnisse normal. Bei einer Magendarmpassage zeigten sich durch Impressionen des Dünndarms darstellbare verkalkte Lymphknoten, die Appendix war unauffällig. Zur Zeit der stationären Behandlung fanden sich keine makroskopisch auffallenden schlechten Stühle. Auf Grund der Anamnese und der klinischen Befunde wurde Verdacht auf Zöliakie angenommen.

Befunde: Zweimal negativ unter Normalkost. Unter dieser etwas erhöhte Stuhlfettausscheidung im Vergleich zu gliadinfreier Kost.

Fall 14: Michael T., geb. am 21.12.59, aufgenommen vom 15.1o. - 21.12.59.

Im 3.Lebensmonat waren bei dem Jungen Zeichen einer floriden Rachitis festzustellen. Trotz Behandlung mit hohen Vitamin-D-Gaben und schließlich AT 10-Tropfen trat keine Besserung ein. 1951 kam das Kind zum ersten Mal in Krankenhausbehandlung. Es wurden deutliche Zeichen einer Rachitis festgestellt, außerdem fielen der sehr große Bauch im Vergleich zu den dünnen Extremi-

täten auf. Unter einer viermal in der Woche verabfolgten Dosis von 10 mg Vitamin D_3 stieg das Serumcalcium von anfänglich 9 mg % auf 10 mg %, anorganisches Phosphat von 1,9 mg% auf 6,2 mg%, während die alkalische Phosphatase von 80 KAE auf 30 KAE sank.

Erstmals nach der Krankenhausentlassung fielen der Mutter bei dem 2-jährigen Kind zahlreiche, weiche Stühle auf.

Ein neuer Krankenhausaufenthalt folgte 1952 wegen nicht ausreichender Besserung des rachitischen Bildes trotz hoher Vigantoldosen.

Eine allmähliche Besserung der Skelettveränderungen trat erst 1953 ein. Wegen immer noch erniedrigter Serumcalcium- und Serumphosphorwerte wurde eine Vigantolbehandlung mit 10 mg wöchentlich bis 1959 fortgesetzt. 1959 wurde das Kind wegen einer leichten Hepatitis epidemica bei uns aufgenommen, gleichzeitig wurden wieder etwas weiche Stühle beobachtet.

Da im Rahmen des Krankheitsbildes auch an eine enterale Resorptionsstörung im Sinne einer Zöliakie gedacht wurde, sind Serumpeptid- und Stuhlfettuntersuchungen durchgeführt worden.

Befunde: Positiv unter Normalkost, negativ unter gliadinfreier Kost. Keine erhöhte Stuhlfettausscheidung.

Fall 15: Heidi E., geb. 22.9.57, aufgenommen vom 24.9.-8.12.59.

Seit der Geburt sollen die Stühle nicht normal gewesen sein, zahlreicher als üblich, dabei dünn oder weich. Während eines Klinikaufenthaltes in einem auswärtigen Krankenhaus wurde an eine okkulte Tuberkulose gedacht, deren Diagnose aber nicht verifiziert werden konnte. Man stellte eine Anämie mit Werten von 2,26 Millionen Erythrocyten und 38% Hämoglobin fest. Nach der Entlassung beobachtete die Mutter wieder laufend weiche Stühle, die drei Wochen vor der Aufnahme bei uns dünnflüssig und häufiger wurden. Das Kind hatte keinen Appetit und war sehr blaß.

Bei der Aufnahme zeigte das Kind einen Längenrückstand von 4,5cm und ein auf die Länge bezogenes Untergewicht von 0,5 kg.

Die Muskulatur war sehr schlaff. Weiter fielen einzelne petechiale Blutungen an den Unterschenkeln auf. Ein Blutbild zeigte folgende Werte: Hb. 5,7 g%, Erythrocytenzahl 1,87 Mill., HbE.31 jj,

Retikulocytenzahl 25% Thrombocytenzahl 65000/ cmm, die Blutungszeit war 6 Minuten, die Gerinnungszeit 6 Minuten 50 Sekunden. Der Serumeisenwert betrug 106 j%. Im Knochenmarkausstrich fielen hochgradig gesteigerte Erythropoese und zahlreiche Megaloblasten auf, ähnlich wie bei der Perniciosa.
Bei einem Resorptionstest wurde Vitamin B_{12} nicht aufgenommen, erst 3 Tage nach einer B_{12}-Injektion stieg die Retikulocytenzahl an, waren keine Megaloblasten mehr im Knochenmarkausstrich zu sehen und boten sich Zeichen der Normalisierung der Erythropoese. Wegen der Stuhlbeschaffenheit und der gleichzeitig bestehenden perniciosaähnlichen Anämie wurde Verdacht auf Zöliakie geäußert, der durch gutes Gedeihen mit Ausheilung der Anämie unter gliadinfreier Diät eine Bestätigung fand.
Befund: Zweimal negativ unter gliadinfreier Kost, davon einmal unmittelbar nach der Normalkostphase. Schwach positiver Befund unter Weißbrotbelastung. Anstieg der Stuhlfettausscheidung unter Weißbrotbelastung und Normalkost nach gliadinfreier Ernährungsphase.

Fall 16: Christiane L., geb. 7.8.58, aufgenommen vom 11.1. - 22.2.60.

Im ersten Lebenshalbjahr soll das Kind gut gediehen sein. Danach wurden wiederholt massige, stinkende, graue und fettglänzende Stühle beobachtet. Das Kind soll im Gewicht und in der Körpergröße hinter dem Alterssoll zurückgeblieben sein.
Bei der Aufnahme zeigte das 1 1/2-jährige Mädchen einen Längenrückstand von 6,5 cm und ein um 1,8 kg reduziertes Körpergewicht. Zur Zeit der stationären Behandlung wurden ebenfalls massige, stinkende, teils weiche Stühle beobachtet, in denen mikroskopisch vermehrt Fett und Stärke nachgewiesen wurden.
Eine Dysfermentie konnte ausgeschlossen werden, eine Pankreasfibrose weitgehend durch normale Schweißelektrolytwerte. Unter gliadinfreier Kost gedieh das Kind sehr gut. Kurzfristig wurde mit Gliadin belastet.
Befunde:

Kostphase	Dauer in Tagen	Positiv	Negativ
1. Normalkost	3		am ersten Tag
2. gliadinfrei	4		

Kostphase	Dauer in Tagen	Positiv	Negativ
3. Gliadinbelastung	7	schwach am 1.Tag	
4. gliadinfrei	2		

Normale Stuhlfettausscheidung, nicht vermehrt unter Gliadinbelastung.

Fall 17: Siegfried M., geb.27. 10. 58, aufgenommen vom 20. 5. - 1.7. 60.

Seit der zweiten Hälfte der Säuglingsperiode hatte das Kind täglich ca. 2-3 weiche und stinkende Stühle, deren Farbe unauffällig war. Die körperliche Entwicklung blieb mit einem Male deutlich zurück. Das Kind wurde appetitlos und erbrach häufiger. Im Frühjahr 1960 soll eine Rachitis festgestellt worden sein, die mit Höhensonnenbestrahlungen behandelt wurde.

Bei der Aufnahme in unserer Klinik wurde festgestellt, daß der Junge 6,5 cm zu klein und sein Gewicht um 1,6 kg zu gering war. Der Leib war etwas vorgewölbt, der Turgor herabgesetzt, die Muskulatur schlaff. Die Knochenkernentwicklung war ca. um 5 Monate zurück. Der Schädelumfang war etwas zu groß. Ein EEG bot Zeichen erhöhter cerebraler Erregbarkeit.

Befunde: positiv unter gliadinfreier Kost, zweimal unter Normalkost. Stuhlfettausscheidung unter gliadinfreier Kost etwas höher als unter Normalkost.

3. Besondere Fälle

Fall 18: Harro v. H., geb. 17. 3. 57, aufgenommen vom 21.6. - 30.6.59.

Seit dem Alter von einem halben Jahr habe der Junge bis sechs Monate vor der Aufnahme in unserer Klinik täglich 2-6 breiige, fade riechende Stühle entleert. Mehrfache Stuhluntersuchungen außerhalb ergaben keinen pathologischen Befund. Nach Citropepsin- und Vitamingaben sei Besserung eingetreten. Eine Woche vor der Aufnahme bekam der Junge nach dem Genuß roher Erdbeeren einen Ausschlag am ganzen Körper. Nachdem er dann am Abend vor der Aufnahme gekochte Erdbeeren gegessen hatte, kam es in der folgenden Nacht zu heftigem Erbrechen, das sich in kurzen Abständen wiederholte, einige Stunden später zur Entleerung zahlreicher schleimiger dünner Stühle.

Bei der Aufnahme war das Kind blaß, der Hautturgor stark herabgesetzt. Der Stuhl bestand großenteils aus unverdauten Nahrungsresten und zähem, fade riechendem Schleim. Die Körpergröße lag mit 97 cm 9,2 cm über dem Altersdurchschnitt, das Körpergewicht war auf die Länge bezogen um 1,8 kg herabgesetzt.
Nach Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung mit 5%iger Fruktose und Antibiotikagaben kam es innerhalb weniger Tage zur Normalisierung.
Eine Blutserumprobe dieses Jungen, dessen Erkrankung als allergische Enteritis gedeutet wurde, gab einen deutlich positiven Peptidbefund.

Fall 19: Angelika O., geb. 1.4.50.

Das Kind erkrankte mit plötzlicher Appetitlosigkeit, Leibschmerzen und Kollapsneigung. Teerstühle deuteten auf eine Blutungsquelle im Magen-Darmtrakt, die als walnußgroßes MECKELsches Divertikel diagnostiziert wurde.
Eine Blutserumprobe, die als Vergleich für unsere bei Zöliakiefällen angestellten Untersuchungen dienen sollte, ergab sowohl bei zweidimensionaler als auch eindimensionaler Chromatographie einen deutlichen Peptidbefund, der dem bei Zöliakien entsprach.

VI. Diskussion

Nachdem GRÜTTNER, MELLIN und BRAMSTEDT ein papierchromatographisch schnellaufendes Serumpeptid gefunden hatten, das nur bei Zöliakiekranken auftreten sollte, lag es nahe, in diesem Peptid eine Substanz zu sehen, die als ein nicht genügend abgebautes und "entgiftetes" Gliadinbruchstück möglicherweise die akuten Symptome der Zöliakie zur Auslösung brachte.

Auch wir konnten das Peptid anfangs nur in Zöliakiefällen zur Darstellung bringen. VAN DE KAMER und NYGTEREN teilten uns später mit, daß sie bei Anwendung der gleichen Methodik auch bei Gesunden ein schnellaufendes Peptid fanden. Die Diskrepanz zwischen ihren und unseren Ergebnissen konnte damit geklärt werden, daß sie wesentlich stärker konzentrierte Auftragungslösungen benutzt hatten.

Entsprechende Befunde hatten wir, als wir unsere Serumauftragungsmengen erhöhten (o,1ml und mehr statt sonst o,o4ml).

Auf Grund der letztgenannten Feststellungen war die pathogenetische Rolle des Peptids weniger wahrscheinlich geworden, wenn auch nicht ausgeschlossen bleibt, daß es erst von einer bestimmten Peptidkonzentration an zu einer schädlichen Wirkung kommen könnte.

Möglich wäre auch, daß das normalerweise vorkommende Peptid vom Organismus des Zöliakiekranken weniger schnell abgebaut wird.

Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit denen des Gliadintoleranztests der Holländer könnte man an eine Identität ihres Glutamylpeptids mit unserem schnellwandernden Peptid denken.

Besonders interessant scheint ihre Mitteilung, daß nach Erhöhung der verabfolgten Gliadindosis von 350mg auf 700mg ein Ansteigen der Plasmapeptidwerte auch bei Gesunden zu sehen ist, ein unseren Befunden sehr ähnliches Ergebnis.

Die verschiedene Schwere des Krankheitsbildes der Zöliakie scheint sich in einigen unserer auf den ersten Blick vielleicht allen Vorstellungen widersprechenden Unter-

suchungsergebnisse zu spiegeln, wenn das Peptid in dem einen Fall schon unter gliadinfreier Kost, in einem anderen nicht einmal unter Gliadinbelastung zu finden ist.
So erhielten wir in mehreren Fällen mit sehr akuten Zöliakiesymptomen einen positiven Befund schon unter gliadinfreier Kost. Anderseits schien bei einigermaßen gutem Befinden des Patienten gelegentlich eine gewisse Latenzzeit verstreichen zu müssen, um unser Peptid unter Gliadinbelastung erscheinen zu lassen.
Wir glauben, daß alle Patienten, deren Symptome zur Zeit der Untersuchung schon etwas abgeklungen sind, nicht einmalig oder sehr kurzfristig, sondern längere Zeit mit Gliadin belastet werden müssen, damit das Peptid bei ihnen zur Darstellung gebracht werden kann.
Unsere weiter oben besprochenen Ergebnisse einer Phosphor- und Fettsäurefärbung lassen vermuten, daß es sich bei unserem schnellwandernden chromatographischen Fleck um ein Lipopeptid handelt, vielleicht zusammengesetzt aus einem Gliadinbruchstück und einem Blutserumanteil.
Im ganzen gesehen hoffen wir, daß unsere Untersuchungsergebnisse, optimal im Zusammenhang mit anderen Zeichen zu verwerten, einen kleinen Beitrag zur Zöliakiediagnostik leisten können.

Zusammenfassung.

In Weiterverfolgung der Untersuchungen GRÜTTNERs, MELLINs und BRAMSTEDTs mit ihrem Ergebnis eines bei der Zöliakie vorkommenden, chromatographisch schnellwandernden, möglicherweise für die Auslösung der Zöliakiesymptome verantwortlichen Peptids führten wir mit der Methode der zweidimensionalen Chromatographie Serumpeptiduntersuchungen bei Zöliakiepatienten durch, denen verschiedene Kostformen verabfolgt wurden (gliadinfrei, Normalkost, mit Gliadin gemischt).

Bei Betrachtung aller untersuchten Zöliakiefälle konnte das Peptid in allen Kostphasen gefunden werden, besonders häufig jedoch nach Belastung mit glutenhaltigen Nahrungsmitteln oder mit reinem Gliadin.

Insgesamt erhielten wir positive Ergebnisse in 9 von 12 Zöliakiefällen und in 4 von 5 Fällen mit Zöliakieverdacht. Positive Befunde erzielten wir auch in einem Fall von allergischer Enteritis und einem Fall von blutendem MECKELschen Divertikel. In 22 Vergleichsfällen nicht zöliakiekranker Kinder war der Befund negativ, ebenso in 5 Fällen akuter Enteritis.

Bei größeren chromatographischen Serumauftragungsmengen (o,1ml und mehr) wurde das Peptid auch bei Gesunden gefunden.

Eine Untersuchung des Peptids auf seine Bestandteile ließ eine Zusammensetzung aus den Aminosäuren Glutaminsäure, Glykokoll, Leucin, Isoleucin und Valin sowie einer Phosphatidkomponente vermuten.

Ein Nebenergebnis war die Identifikationeines auf allen Chromatogrammen erscheinenden "Mittelflecks" als Harnstoff.

Im Verein mit anderen Kriterien scheint uns das Serumpeptid, dessen pathogenetische Bedeutung noch etwas unklar ist, zumindest als symptomatisches Zeichen diagnostisch verwertbar zu sein.

Literaturverzeichnis

1. Alvey, C., Anderson, C.M. and Freeman, M.: Wheat gluten and coeliac disease.
Arch. Dis. Childh. 32, 434 (1957)
2. Andersen, D.H.: Cystic fibrosis of the pankreas and its relations to the coeliac disease.
Amer. J. Dis. Child. 56, 344 (1938).
3. Anderson, C. M., Frazer, A. Z., French, J. M., Gerrard, J.W., Sammons, H. G. and Smellie, J.M.: Coeliac disease. Gastrointestinal studies and the effect of dietary wheat flour.
Lancet 1952, 836.
4. Berger, E.: Zur allergischen Pathogenese der Coeliakie.
Monographie aus Bibl. Paediatrica. Suppl. ad Annales Paediatrici, Fasc. 67, Basel 1958.
5. Berger, E.: Immunochemische Untersuchungen mittels des Haemagglutinationstestes bei Nahrungsmittelantigenen und Antikörpern.
Schweiz. Zschr. Path. Bakt. 22, 676 (1959)
6. Berger, E. und Bauer, R. Ch.: Nachweis von Nahrungsmittelantikörpern mittels der Haemagglutination.
Experientia, Vol. XV/3, 108 (1959).
7. Berger, E. und Freudenberg, E.: Antigene Eigenschaften und Abbau des Gliadins.
Annales Paediatrici 192, 346 (1959).
8. Biserte, G., Havez, R., Dubois, O. et Dubois, R.: L'intolérance au gluten dans la maladie coeliaque. "Allergie" ou "Déficit enzymatique"?
Lille Médical, 3^{e} Série, Nr. 11, 729 (1958).
9. Blish, M.J.: Wheat gluten.
Adv. Protein. Chem. 2, 351 (1945).
10. Block, H.: Celiac Syndrome due to gastrointestinal allergy.
Arch. Pediat. 66, 54 (1949).
11. Block, R.J.: A manual of paper chromatography and paper electrophoresis, S. 249.
12. Boyer, P.H. and Andersen, D.H.: A genetic study of celiac disease Amer. J.Dis. Child. 91, 131 (1956).

13. Carter, C., Sheldon, W. and Walker, C.: The inheritance of coeliac disease.
Ann. Human Genetics 23, 266 (1959)
14. Cramer, Friedrich: Papierchromatographie.
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1958, 4.Aufl.
15. Dicke, W.K.: Coeliakie: Een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansorten op de lijder aan coelikie (Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with celiac disease).
Thesis, Univ. of Utrecht, 1950.
16. Dicke, W. K.: Fortschritte auf dem Gebiet der Coeliakie und der subakuten Ernährungsstörungen des Kleinkindes.
Kinderärztliche Praxis 22, 256 (1954).
17. Dicke, W. K. Weijers, H.A. und van de Kamer, J.H.: Coeliac disease: II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease.
acta paediat. 42, 34 (1953)
18. Fanconi G.: Die chronischen Verdauungsstörungen des älteren Kindes (Herterscher Infantilismus) und ihre Behandlung mit Früchten und Gemüsen.
Schweiz.med.Wsch. 58, 789 (1928).
19. Fanconi, G.: Der intestinale Infantilismus und ähnliche Formen der chronischen Verdauungsstörung.
Monographie. Beih. Jahrb. Kinderhk. Heft 21: Abhandlung aus der Kinderheilkunde und ihren Grenzgebieten. Berlin 1928.
20. Fanconi, G.: Der intestinale Infantilismus (Coeliakie).
Klin. Wschr. 9, 553 (1930).
21. Fanconi, G.: Zöliakie.
Dtsch. med. Wschr. 64, 1565 (1938).
22. Fanconi, G.: Morbus Coeliacus.
Annales Nestle Nr. 1, S. 5 - 38 (1953).
23. Fanconi, G., Uehlinger, E. und Knauer, C.: Das Zöliakiesyndrom bei angeborener Pankreasfibrose.
Wien.med. Wschr. 86, 753 (1936).
24. Fanconi, G. u. Wallgren, A.: Lehrbuch der Pädiatrie.
Verlag Benno Schwabe, Basel und Stuttgart, 6.Auflage, 1961

25. Frazer, A. C.: Discussion on some problems of steatorrhoe and reduced stature: On the growth defect on coeliac disease
Proc. roy. Soc. med. 49, 1009 (1956).
26. Frazer, A. C.: Chemical analysis and medical progress.
The Analyst, the journal of the society for analytical chemistry,
Vol. 85, Nr. 1010, 332 (1960).
27. Frazer, A. C.: The present state of knowledge on the celiac syndrome.
J. Pediat. 57, 262 (1960)
28. Frazer, A. C., Fletcher, R.F., Ross, C. A. C., Shaw, B., Sammons, H. G. u.Schneider, R.: gluten-induced enteropathy.
The effect of partially digested gluten.
Lancet 1959, 252.
29. Gee, S.: On the celiac affection.
St. Bartholomews Hosp. Rep. 24, 17 (1988).
30. Grüttner, R.: Die Zöliakie.
Materia Med. Nordmark, XI, 2 (1959).
31. Grüttner, R.: Biochemische und klinische Untersuchungen zur Pathogenese und Diagnose der Zöliakie.
Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.
32. Grüttner, R.: Mellin, R. und Bramstedt, F.: Untersuchungen über das Auftreten von Serumpeptiden bei der Coeliakie.
Klin. Wschr. 37, 237 (1959).
33. Haas, S. V.: Value of Banana treatment of celiac disease.
Amer. J. Dis. Child. 28, 420 (1924).
34. Hais, J. M. und Macek, K.: Handbuch der Papierchromatographie Bd. I: Grundlagen und Technik. VEB Fischer Verlag, Jena,1958.
35. Herter, C.A.: On infantilism from chronic intestinal infection.
New York, Macmillan Comp. 1908.
36. Heubner, O.: Über schwere Verdauungsinsuffizienz beim Kinde jenseits des Säuglingsalters.
Jahrbuch Kinderhk. 70, 667 (1909).
37. Holt, L. E.: Celiac disease-What is it?
J.Pediat. 46, 369 (1955).

38. Hottinger, A.: Enterale Allergie, Immunität und Zöliakie.
Dtsch. med. Wschr. 84, 1717 (1959).
39. Van de Kamer, J. H., Ten Bokkel Huinink, H. und Weijers, H.A.:
Rapid method for the determination of fat in feces.
J. biol. Chem. 177, 347 (1949).
40. Van de Kamer, J.H., Weijers, H. A. u. Dicke, W. K.: Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease.
Acta paediat. (Upsala) 42, 223 (1953).
41. Van de Kamer, J. H., Weijers, H. A.: Coeliac disease. V. Some experiments on the cause of the harmful effect of wheat gluten.
Acta paediat. (Upsala) 44, 465 (1955).
42. Krainick, H.G.: Der schädliche Weizenmehleffekt und das Zöliakieproblem.
Dtsch.med. Wschr. 83, 1607 (1958).
43. Krainick, H. G., Debatin, F.: Der schädliche Mehleffekt bei der kindlichen Coeliakie.
Klin. Wschr. 31, 958 (1953).
44. Krainick, H.G., Debatin, F.: Der schädliche Mehleffekt bei der kindlichen Coeliakie.
Mschr. Kinderhk. 102, 407 (1954).
45. Krainick, H.G., Debatin, F., Gautier, E., Tobler, R., Velasco, J.A. u.Schwenk, H.: Weitere Untersuchungen über den schädlichen Mehleffekt bei der Coeliakie. 1. Die akute Gliadinreaktion (Gliadinschock).
Helv. paed. Acta 13, 432 (1958).
46. Krainick, H.G., Mohn, G. u.Fischer, H.H.: Weitere Untersuchungen über den schädlichen Weizenmehleffekt bei der Coeliakie. 2. Die Wirkung der enzymatischen Abbauprodukte des Gliadins.
Helv. paed. Acta 14, 124 (1959).
47. Lehndorff, H. und Mautner, H.: Die Coeliakie.
Erg. inn. Med. Kinderhk. 31, 456 (1927).
48. Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin 1957.
49. Linskens, H. F.: Papierchromatographie in der Botanik.
2. Auflage, 1959.

50. Mellin, R.: Über das Auftreten von Serumpeptiden bei der Coeliakie.
Inaug.-Diss. Hamburg 1960.

51. Payne, W. W. u. Jenkinson, V.: A test for coeliac disease.
Arch. Dis. Childh. 33, 413 (1958).

52. Prescot, B. A. u. Waelsch, H.: A microdetermination of glutamic acid and its application to protein analysis.
J. biol. Chem. 167, 331 (1946).

53. Prescott, B. A. u. Waelsch, H.: Free and combined glutamic acid in human blood plasma and serum.
J. biol. Chem. 167, 855 (1947).

54. Puranen, J., Puranen, A.-L. u. Hallmann, N.: Determination of plasma glutamine by high-voltage paper elektrophoresis.
Ann. paed. Fenniae, Vol. 4, Fasc. 4, 203 (1958).

55. Rohrlich, M., Schlüssler, H. J.: Über die N-endständigen Aminosäuren der Weizenproteine.
Naturwiss. 44, 37 (1957).

56. Van Roon, J. H. u. Haex, A. J. C.(unter Mitarbeit von Seeder, W. A. und de Jong, J.): New developments in the analysis of the gluten-effect on patients suffering from idiopathic steatorrhoea.
Symposion on Steatorrhoea, Leiden, April 1960.

57. Van Roon, J.H. u. Haex, A. J. C.(unter Mitarbeit von Seeder, W. A. u. de Jong, J.): Methods and results of the clinical and biochemical research regarding the etiology of idiopathic steatorrhoea.
Symposion on Steatorrhoea, Leiden, April 1960.

58. Ross, C. A. C., Frazer, A. C., French, J. M., Gerrard, J. W., Sammons, M.G., Smellie, J. M.: Coeliac disease. The relative importance of wheat gluten.
Lancet, 1955, 1087.

59. Rubin, C. E.: Celiac disease and idiopathic sprue. Some reflections on reversibility, gluten, and the intestine.
Gastroenterology, Vol. 39, Nr. 2 (1960).

60. Rubin, C.E., Brandborg, L. L., Phelps, P. C., Taylor, H. C.: Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue.
Gastroenterology 38, 28 (1960).

61. Rubin, C. E., Brandborg, L. L., Phelps, P. C., Taylor, H.C., Murray, C. V., Stemler, R., Howry, C. u. Volwiler, W.: Studies of celiac disease. II. The apparen irreversibility of the proximal intestinal pathology in celiac disease. Gastroenterology 38, 517 (1960).

62. Rydon, H. N. u. Smith, P. W. G.: A new method for the detection of peptides and similar compounds on paper chromatograms. Nature, Vol. 169, 922 (1952).

63. Sakula, J. u. Shiner, M: Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. Lancet 1957, 876.

64. Salt, H. B., Wolff, O.H., Lloyd, J. K., Fosbrooke, A. S., Cameron, A. H. u. Hubble, D. V.: On having no beta-lipoprotein. A syndrome comprising A-beta-Lipoproteinaemia, acanthocytosis and steatorrhoea. Lancet 1960, 325.

65. Sanger, F. u. Tuppy, H.: Biochem. J. 49, 463 (1951).

66. Schmid, O. J.: Zur Technik des Nachweises von Peptiden auf Papier mit Hilfe von Chlor und o-Tolidin. J. Chromatog. 3, 499 (1960).

67. Schneider, R., Bishop, H., Shaw, B. and Frazer, A. C.: Studies on the effect of wheat gluten fractions on motility in isolated intestinal preparations. Proc. Brit. Pharmacol. Soc. (1959).

68. Schneider, R., Bishop, H., Shaw, B. and Frazer, A. C.: Further observations on the mechanism of the inhibitory effect of gluten on isolated intestine. Proc. Brit. Pharmacol. Soc. (1960).

69. Schneider, R., Bishop, H., Shaw, B. and Frazer, A. C.: Effect of wheat gluten on peristaltic reflex. Nature 187, 516 (1960).

70. Sheldon, W.: Coeliac disease. Relation between dietary starch and fat absorption. Arch. Dis. Childh. 24, 81 (1949).

71. Sheldon, W. u. Lawson, D.: The management of coeliac disease. Lancet 1952, 902.

72. Sheldon, W.: Celiac disease.
Lancet 1955, 1097.
73. Sheldon, W.: Celiac disease.
Pediatrics 23, 132 (1959).
74. Thompson, M. W.: Heredity, maternal age and birth order in etiology of coeliac disease.
Am. J. Hum. Genet. 3, 159 (1951).
75. Weijers, H. A., Drion, E. F. and van de Kamer, J. H.: Analysis and interpretation of the fat-absorption coefficient.
Acta Paediat. (Upsala) 49, 615 (1960).
76. Weijers, H. A., u. van de Kamer, J. H.: Coeliac disease.
I. Criticism of the various methods of investigation.
Acta Paediat. (Upsala) 42, 24, (1953).
77. Weijers, H. A. u. van de Kamer, J. H.: Coeliac disease.
III. Excretion of unsaturated and saturated fatty acids by patients with coeliac disease.
Acta Paediat. (Upsala) 42, 97 (1953).
78. Weijers, H. A. u. van de Kamer, J. H.: Coeliac disease.
VI. A rapid method to test wheat sensitivity.
Acta Paediat. (Upsala) 44, 536 (1955).
79. Weijers, H. A. u. van de Kamer, J. H., Dicke, W. K.: Celiac disease.
Adv. Pediat. IX, 277 (1957).
80. Weijers, H. A. u. van de Kamer, J. H.: Coeliac disease.
VII. Application and interpretation of the gliadine tolerance curve.
Acta Paediat. (Upsala) 48, 17 (1959).
81. Weijers, H. A., van de Kamer, J. H., Mossel, D. A. A. u. Dicke, W. K.: Diarrhoea caused by deficiency of sugar-splitting enzymes.
Lancet 1960, 296.

An dieser Stelle erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. Schäfer zu danken, daß ich mit seiner freundlichen Genehmigung als Doktorand an der von ihm geleiteten Universitätskinderklinik arbeiten durfte.
Herrn Privatdozent Dr. Grüttner, Oberarzt der Poliklinik, gilt mein Dank für die Stellung des Themas, immer bereiten freundlichen Rat und interessierte Förderung der Arbeit durch vielerlei Hinweise.
Herrn Dr. O. J. Schmid vom Physiologisch-Chemischen Institut der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf danke ich für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Peptiddarstellung, die nach der von ihm beschriebenen Methode erfolgte, ferner für die großzügige Erlaubnis, die von ihm entwickelte Apparatur benutzen zu dürfen.
Für stete Hilfsbereitschaft und liebenswerte Unterstützung in vielen technischen Angelegenheiten bin ich der Chemielaborantin Fräulein H. Storm zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 3. Juni 1934 wurde ich als Sohn des Diplomchemikers Dr. Fritz Fretwurst und seiner Frau Lieselotte, geb. Mumßen, in Hamburg geboren. Nach meinem Abitur an der Gelehrtenschule des Johanneum in Hamburgbegann ich im Sommersemester 1954 mit dem Studium der Medizin an der Universität Hamburg.
Bis auf ein vorklinisches Semester im Sommer 1955 an der Universität Tübingen und ein klinisches Semester im Sommer 1957 an der Universität Freiburg im Breisgau verbrachte ich meine Studienzeit an der Universität Hamburg, wo ich im August 1956 die ärztliche Vorprüfung und im Juli 1960 das medizinische Staatsexamen bestand.
Als Famulant arbeitete ich je einen Monat an der II.Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek in Hamburg (damalige Leitung Prof. Dr. Bertram), der II. Chirurgischen Abteilung des gleichen Krankenhauses (damalige Leitung Chefarzt Dr.Winkler), der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf (Direktor Prof. Dr. Schäfer), sowie eineinhalb Monate an dem Arbeitsunfallkrankenhaus in Linz an der Donau (Primarius Privatdozent Dr. J.Böhler).
Nach dem medizinischen Staatsexamen erfolgte meine Ausbildung als Medizinalassistent während sechseinhalb Monaten an der Universitätskinderklinik, davon während vier Monaten auf der internen Kinderabteilung und zweieinhalb Monaten auf der Säuglings- und Frühgeborenenabteilung.
Auf dem Fachgebiet der inneren Medizin arbeitete ich siebeneinhalb Monate an der I. Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg (Leitung Prof. Dr. Bansi), davon zwei Monate auf einer Frauenstation, eineinhalb Monate auf einer Männerstation und vier Monate auf der Frauenaufnahmestation.
Meine Ausbildung in Chirurgie erhielt ich an der II.Chirurgischen Abteilung des gleichen Krankenhauses (Leitung Chefarzt Dr.Buchholz), wo ich vier Monate auf der unfallchirurgischen Männeraufnahmestation und je einen Monat auf einer Frauenabteilung und einer Männerabteilung arbeitete.
Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent auf der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg. Meine vorgeschriebene zweijährige Tätigkeit als Medizinalassistent ist mit Ablauf des Kalenderjahres beendet.